

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 1 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 1 miljoen IE interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie.

Na reconstitutie bevat 1 ml 1 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Wit tot crèmekleurig poeder.

Helder en kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrie patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:
Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende

virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de

follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met

interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) moet overwogen worden voor patiënten die regelmatig/herhaald albumine krijgen toegediend dat is afgeleid van menselijk plasma.

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen die te wijten zijn aan het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, zijn donorselectie, screening van individuele

donaties en plasmapools voor specifieke markers van infectie, en het inbouwen van doeltreffende productiemethoden voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, de kans op overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit is eveneens van toepassing op onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

Er zijn geen gevallen gemeld van virusoverdracht met albumine die bereid werd naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om, telkens Viraferon aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te noteren om een verband tussen de patiënt en de batch van het product te behouden.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen

op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond in de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de

systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Faryngitis*, virale infectie* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis Pneumonie [§]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen [§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoelighedsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen [§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen [§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of

	gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpataties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats

Zeer zelden:	Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

§Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Voor de veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrie populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatrie patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen	

Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]
Letsels en intoxicaties Vaak:	Gescheurde huid

[§]Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor

interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusrepletie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusrepletie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusrepletie geïnhibeed. Indien repletie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het

HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en $\geq 80\%$ van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die $< 80\%$ van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting			
HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/week}$) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 $\mu\text{g/week}$ op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie

met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1 ¹			Onderzoek 2 ²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar.

De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrische patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C_{max} werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetol als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine,
Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Humaan albumineoplossing,
Oplosmiddel: water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruik wordt aanbevolen. De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd echter aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport en/of om ambulant gebruik te vergemakkelijken kan het ongeopende product worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 4 weken vóór gebruik. Indien het product niet wordt gereconstitueerd binnen 4 weken, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

24 mg poeder (overeenkomend met 1 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (butylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) en 1 ml water voor injecties in een ampul (type I glas) met 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje. Verpakkingsgrootten van 1.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Reconstitutie van Viraferon, poeder voor oplossing voor injectie, voor parenterale toediening: Viraferon wordt geleverd als een poeder met een sterkte van 1 miljoen IE/ml voor eenmalig gebruik. Injectieflacons moeten gereconstitueerd worden met 1 ml water voor injecties. De bereide oplossingen zijn isotoon voor parenterale toediening.

Geschikte voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden tijdens de reconstitutie om microbiële contaminatie te vermijden (zie bijsluiters).

Injecteer met een steriele injectiespuit en injectienaald 1 ml water voor injecties in de injectieflacon met Viraferon. Zachtjes schudden om de volledige oplossing van het poeder te bewerkstelligen. De juiste dosis wordt met een steriele injectiespuit uit de injectieflacon opgezogen en geïnjecteerd.

Zoals voor alle parenterale geneesmiddelen, inspecteer de gereconstitueerde oplossing vóór de toediening visueel op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiters geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe

Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 3 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 3 miljoen IE interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie.

Na reconstitutie bevat 1 ml 3 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Wit tot crèmekleurig poeder.

Helder en kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrie patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:
Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende

virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

<u>Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS):</u> Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de

follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met

interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) moet overwogen worden voor patiënten die regelmatig/herhaald albumine krijgen toegediend dat is afgeleid van menselijk plasma.

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen die te wijten zijn aan het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, zijn donorselectie, screening van individuele

donaties en plasmapools voor specifieke markers van infectie, en het inbouwen van doeltreffende productiemethoden voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, de kans op overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit is eveneens van toepassing op onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

Er zijn geen gevallen gemeld van virusoverdracht met albumine die bereid werd naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om, telkens Viraferon aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te noteren om een verband tussen de patiënt en de batch van het product te behouden.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen

op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de

systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Faryngitis*, virale infectie* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis Pneumonie [§]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen [§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoelighedsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen [§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen [§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorragie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of

	gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpataties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats

Zeer zelden:	Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

§Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Voor de veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrie populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatrie patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweetjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen	

Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]
Letsels en intoxicaties Vaak:	Gescheurde huid

[§]Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor

interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusrepletie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusrepletie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusrepletie geïnhibeerd. Indien repletie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het

HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en $\geq 80\%$ van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die $< 80\%$ van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting			
HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/week}$) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 $\mu\text{g/week}$ op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie

met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1 ¹			Onderzoek 2 ²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar.

De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrische patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C_{max} werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetol als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine,
Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Humaan albumineoplossing,
Oplosmiddel: water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruik wordt aanbevolen. De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd echter aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport en/of om ambulant gebruik te vergemakkelijken kan het ongeopende product worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 4 weken vóór gebruik. Indien het product niet wordt gereconstitueerd binnen 4 weken, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

24 mg poeder (overeenkomend met 3 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (butylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) en 1 ml water voor injecties in een ampul (type I glas) met 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje. Verpakkingsgrootten van 1.

Of

24 mg poeder (overeenkomend met 3 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (butylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) en 1 ml water voor injecties in een ampul (type I glas). Verpakkingsgrootten van 6. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Reconstitutie van Viraferon, poeder voor oplossing voor injectie, voor parenterale toediening: Viraferon wordt geleverd als een poeder met een sterkte van 3 miljoen IE/ml voor eenmalig gebruik. Injectieflacons moeten gereconstitueerd worden met 1 ml water voor injecties. De bereide oplossingen zijn isotoon voor parenterale toediening.

Geschikte voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden tijdens de reconstitutie om microbiële contaminatie te vermijden (zie bijsluiters).

Injecteer met een steriele injectiespuit en injectienaald 1 ml water voor injecties in de injectieflacon met Viraferon. Zachtjes schudden om de volledige oplossing van het poeder te bewerkstelligen. De juiste dosis wordt met een steriele injectiespuit uit de injectieflacon opgezogen en geïnjecteerd.

Zoals voor alle parenterale geneesmiddelen, inspecteer de gereconstitueerde oplossing vóór de toediening visueel op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiters geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 5 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 5 miljoen IE interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie.

Na reconstitutie bevat 1 ml 5 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Wit tot crèmekleurig poeder.

Helder en kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergerd, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrie patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:
Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende

virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de

follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met

interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) moet overwogen worden voor patiënten die regelmatig/herhaald albumine krijgen toegediend dat is afgeleid van menselijk plasma.

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen die te wijten zijn aan het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, zijn donorselectie, screening van individuele

donaties en plasmapools voor specifieke markers van infectie, en het inbouwen van doeltreffende productiemethoden voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, de kans op overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit is eveneens van toepassing op onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

Er zijn geen gevallen gemeld van virusoverdracht met albumine die bereid werd naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om, telkens Viraferon aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te noteren om een verband tussen de patiënt en de batch van het product te behouden.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen

op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen. Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de

systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Faryngitis*, virale infectie* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis Pneumonie [§]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen[§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoelighedsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of

	gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpataties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats

Zeer zelden:	Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

§Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Voor de veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrie populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatrie patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten Zeër vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweetjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen	

Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]
Letsels en intoxicaties Vaak:	Gescheurde huid

[§]Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor

interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusrepletie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusrepletie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusrepletie geïnhibeed. Indien repletie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het

HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting			
HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 μ g/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 μ g/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie

met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1 ¹			Onderzoek 2 ²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervolledigden ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar.

De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrische patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C_{max} werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetol als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine,
Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Humaan albumineoplossing,
Oplosmiddel: water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruik wordt aanbevolen. De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd echter aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport en/of om ambulant gebruik te vergemakkelijken kan het ongeopende product worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 4 weken vóór gebruik. Indien het product niet wordt gereconstitueerd binnen 4 weken, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

24 mg poeder (overeenkomend met 5 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (butylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) en 1 ml water voor injecties in een ampul (type I glas) met 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje. Verpakkingsgrootten van 1.

Of

24 mg poeder (overeenkomend met 5 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (butylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) en 1 ml water voor injecties in een ampul (type I glas). Verpakkingsgrootten van 6. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Reconstitutie van Viraferon, poeder voor oplossing voor injectie, voor parenterale toediening: Viraferon wordt geleverd als een poeder met een sterkte van 5 miljoen IE/ml voor eenmalig gebruik. Injectieflacons moeten gereconstitueerd worden met 1 ml water voor injecties. De bereide oplossingen zijn isotoon voor parenterale toediening.

Geschikte voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden tijdens de reconstitutie om microbiële contaminatie te vermijden (zie bijsluiters).

Injecteer met een steriele injectiespuit en injectienaald 1 ml water voor injecties in de injectieflacon met Viraferon. Zachtjes schudden om de volledige oplossing van het poeder te bewerkstelligen. De juiste dosis wordt met een steriele injectiespuit uit de injectieflacon opgezogen en geïnjecteerd.

Zoals voor alle parenterale geneesmiddelen, inspecteer de gereconstitueerde oplossing vóór de toediening visueel op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiters geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 10 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 10 miljoen IE interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie.

Na reconstitutie bevat 1 ml 10 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Wit tot crèmekleurig poeder.

Helder en kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergerd, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrie patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:
Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende

virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de

follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met

interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) moet overwogen worden voor patiënten die regelmatig/herhaald albumine krijgen toegediend dat is afgeleid van menselijk plasma.

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen die te wijten zijn aan het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, zijn donorselectie, screening van individuele

donaties en plasmapools voor specifieke markers van infectie, en het inbouwen van doeltreffende productiemethoden voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, de kans op overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit is eveneens van toepassing op onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

Er zijn geen gevallen gemeld van virusoverdracht met albumine die bereid werd naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om, telkens Viraferon aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te noteren om een verband tussen de patiënt en de batch van het product te behouden.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen

op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de

systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Faryngitis*, virale infectie* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis Pneumonie [§]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen[§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoelighedsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of

	gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpataties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats

Zeer zelden:	Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

§Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Voor de veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrie populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatrie patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweetjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen	

Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]
Letsels en intoxicaties Vaak:	Gescheurde huid

[§]Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor

interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusrepletie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusrepletie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusrepletie geïnhibeed. Indien repletie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het

HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en $\geq 80\%$ van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die $< 80\%$ van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting			
HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/week}$) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 $\mu\text{g/week}$ op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie

met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1 ¹			Onderzoek 2 ²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervolledigden ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar.

De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrische patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C_{max} werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetol als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine,
Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Humaan albumineoplossing,
Oplosmiddel: water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruik wordt aanbevolen. De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd echter aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport en/of om ambulant gebruik te vergemakkelijken kan het ongeopende product worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 4 weken vóór gebruik. Indien het product niet wordt gereconstitueerd binnen 4 weken, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

24 mg poeder (overeenkomend met 10 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (butylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) en 1 ml water voor injecties in een ampul (type I glas) met 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje. Verpakkingsgrootten van 1 en 10.

Of

24 mg poeder (overeenkomend met 10 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (butylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) en 1 ml water voor injecties in een ampul (type I glas). Verpakkingsgrootten van 6. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Reconstitutie van Viraferon, poeder voor oplossing voor injectie, voor parenterale toediening: Viraferon wordt geleverd als een poeder met een sterkte van 10 miljoen IE/ml voor eenmalig gebruik. Injectieflacons moeten gereconstitueerd worden met 1 ml water voor injecties. De bereide oplossingen zijn isotoon voor parenterale toediening.

Geschikte voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden tijdens de reconstitutie om microbiële contaminatie te vermijden (zie bijsluiters).

Injecteer met een steriele injectiespuit en injectienaald 1 ml water voor injecties in de injectieflacon met Viraferon. Zachtjes schudden om de volledige oplossing van het poeder te bewerkstelligen. De juiste dosis wordt met een steriele injectiespuit uit de injectieflacon opgezogen en geïnjecteerd.

Zoals voor alle parenterale geneesmiddelen, inspecteer de gereconstitueerde oplossing vóór de toediening visueel op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiters geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon Viraferon, oplossing voor injectie, injectieflacon voor eenmalig gebruik, bevat 3 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie, in 0,5 ml oplossing.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert,

zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):

Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:

Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardiinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4)
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van

6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten

geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Faryngitis*, virale infectie*
Vaak:	Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis
Zelden:	Pneumonie ^s
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie
Zeer zelden:	Aplastische anemie
Niet bekend:	Pure red cell aplasia, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen^s	

Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]

Maagdarmselselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythematuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

[§]Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrische populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatriche patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatriche patiënten	
Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen [§] Zeer vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid

Vaak:	Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen [§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]
Letsels en intoxicaties Vaak:	Gescheurde huid

[§]Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusrepletie in met een virus geïnfekteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusrepletie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusrepletie geïnhibeed. Indien repletie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van pegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting			
HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %

Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1¹			Onderzoek 2²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

- c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.
- d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrie patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. $C_{\max}$ werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
$T_{\max}$ (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
$C_{\max}$ (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffsosfaatmonohydraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Metacresol,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. Viraferon kan teruggeplaatst worden in de koelkast op gelijk welk ogenblik gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml oplossing (overeenkomend met 3 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen).

Verpakkingsgrootten van 1.

Of

0,5 ml oplossing (overeenkomend met 3 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) met 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje.

Verpakkingsgrootten van 1, 6 of 12.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Viraferon, oplossing voor injectie, kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Viraferon, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie “Hoe Viraferon zelf toe te dienen”).

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon Viraferon, oplossing voor injectie, injectieflacon voor eenmalig gebruik, bevat 5 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie, in 0,5 ml oplossing.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert,

zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):

Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:

Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardiinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van

6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten

geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen op 84 een percentiele daling in de lineaire- groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Faryngitis*, virale infectie*
Vaak:	Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis
Zelden:	Pneumonie ^s
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie
Zeer zelden:	Aplastische anemie
Niet bekend:	Pure red cell aplasia, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen^s	

Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]

Maagdarmselselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythematuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

[§]Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrische populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatriche patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatriche patiënten	
Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid

Vaak:	Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen [§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]
Letsels en intoxicaties Vaak:	Gescheurde huid

[§]Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusrepletie in met een virus geïnfekteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusrepletie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusrepletie geïnhibeed. Indien repletie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van pegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting			
HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %

Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1¹			Onderzoek 2²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

- c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.
- d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrie patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. $C_{\max}$ werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
$T_{\max}$ (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
$C_{\max}$ (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffsosfaatmonohydraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Metacresol,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. Viraferon kan teruggeplaatst worden in de koelkast op gelijk welk ogenblik gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml oplossing (overeenkomend met 5 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen).

Verpakkingsgrootten van 1.

Of

0,5 ml oplossing (overeenkomend met 5 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) met 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje.

Verpakkingsgrootten van 1, 6 of 12.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Viraferon, oplossing voor injectie, kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Viraferon, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie “Hoe Viraferon zelf toe te dienen”).

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon Viraferon, oplossing voor injectie, injectieflacon voor eenmalig gebruik, bevat 10 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie, in 1 ml oplossing.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert,

zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):

Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:

Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardiinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van

6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten

geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze doelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Faryngitis*, virale infectie*
Vaak:	Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis
Zelden:	Pneumonie ^s
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie
Zeer zelden:	Aplastische anemie
Niet bekend:	Pure red cell aplasia, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen^s	

Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]

Maagdarmselselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythematuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

[§]Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrie populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatrie patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten	
Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen [§] Zeer vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid

Vaak:	Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen [§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]
Letsels en intoxicaties Vaak:	Gescheurde huid

[§]Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreplicatie in met een virus geïnfekteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreplicatie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreplicatie geïnhibeed. Indien replicatie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van pegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting			
HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %

Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1¹			Onderzoek 2²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

- c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.
- d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrie patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. $C_{\max}$ werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
$T_{\max}$ (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
$C_{\max}$ (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetol als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffsosfaatmonohydraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Metacresol,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. Viraferon kan teruggeplaatst worden in de koelkast op gelijk welk ogenblik gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing (overeenkomend met 10 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichtung (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen).

Verpakkingsgrootten van 1.

Of

1 ml oplossing (overeenkomend met 10 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichtung (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) met 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje.

Verpakkingsgrootten van 1, 6 of 12.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Viraferon, oplossing voor injectie, kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Viraferon, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis injectieflacon, bevat 18 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie, in 3 ml oplossing.

Eén ml oplossing bevat 6 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergerd, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrie patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:
Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende

virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de

follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Paracetamol werd met succes gebruikt ter bestrijding van koorts en hoofdpijn die bij behandeling met Viraferon kunnen voorkomen. De aanbevolen dosis paracetamol bedraagt 500 mg tot 1 g en wordt 30 minuten voor Viraferon toegediend. De maximale dosis paracetamol bedraagt 1 g viermaal per dag.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt

worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de

combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinderivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinderivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Faryngitis*, virale infectie*
Vaak:	Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis
Zelden:	Pneumonie ^s
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	

Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen[§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythematuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

[§]Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrische populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatriche patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatriche patiënten	
Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]

Letsels en intoxicaties	
Vaak:	Gescheurde huid

§Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreproductie in met een virus geïnfekteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie gehinderd. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van pegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting

HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1¹			Onderzoek 2²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

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

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test. b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afwogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrie patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*

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

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C_{max} werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende

maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Metacresol,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na de eerste opening van de verpakking: Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 28 dagen bij 2 °C - 8 °C.
Microbiologisch gezien, eenmaal geopend, moet het product bewaard worden voor maximum 28 dagen bij 2 °C - 8 °C. Andere tijdsduur en omstandigheden zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. Viraferon kan teruggeplaatst worden in de koelkast op gelijk welk ogenblik gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml oplossing (overeenkomend met 18 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichtung (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen). Verpakkingsgrootten van 1, 2 of 12.

Of

3 ml oplossing (overeenkomend met 18 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichtung (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) met 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes.

Verpakkingsgrootten van 1.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Viraferon, oplossing voor injectie, kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Viraferon, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000

Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis injectieflacon, bevat 25 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b* geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie, in 2,5 ml oplossing.

Eén ml oplossing bevat 10 miljoen IE interferon-alfa-2b

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergerd, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrie patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:
Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende

virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

Viraferon kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de

follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met

interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Faryngitis*, virale infectie*
Vaak:	Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis
Zelden:	Pneumonie [§]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie

Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen[§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorragie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en	

mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmselselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythematuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

[§]Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrische populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatriche patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatriche patiënten	
Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]

Letsels en intoxicaties	
Vaak:	Gescheurde huid

§Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreproductie in met een virus geïnfekteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie gehinderd. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van pegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting

HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1¹			Onderzoek 2²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

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

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrie patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*

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

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C_{max} werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough.

Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende

maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Metacresol,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na de eerste opening van de verpakking: Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 28 dagen bij 2 °C - 8 °C. Microbiologisch gezien, eenmaal geopend, moet het product bewaard worden voor maximum 28 dagen bij 2 °C - 8 °C. Andere tijdsduur en omstandigheden zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. Viraferon kan teruggeplaatst worden in de koelkast op gelijk welk ogenblik gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml oplossing (overeenkomend met 25 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichtung (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen). Verpakkingsgrootten van 1, 2 of 12.

Of

2,5 ml oplossing (overeenkomend met 25 MIE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichtung (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen) met 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes.

Verpakkingsgrootten van 1.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Viraferon, oplossing voor injectie, kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Viraferon, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000

Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 18 miljoen IE oplossing voor injectie, multi-dosis pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén patroon bevat 18 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie, in 1,2 ml oplossing.

Eén ml bevat 15 miljoen IE interferon-alfa-2b.

De pen is ontworpen om een inhoud van 18 miljoen IE te leveren in doses gaande van 1,5 tot 6 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 1,5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Multi-dosis verpakkingen zijn alleen voor individueel gebruik.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrie patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:

Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met

interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8). Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Faryngitis*, virale infectie*
Vaak:	Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis
Zelden:	Pneumonie [§]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie

Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen[§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapprobleem, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en	

mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythematuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

[§]Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrische populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatriche patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatriche patiënten	
Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie ^s , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen^s Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen^s Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts ^s , griepachtige symptomen ^s , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) ^s

Letsels en intoxicaties	
Vaak:	Gescheurde huid

§Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreproductie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie gehinderd. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van pegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting

HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1¹			Onderzoek 2²		
	gepegyleerd interferon- alfa-2b (1,5 µg/kg/ week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p- waar- de ^a	gepegyleerd interferon- alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800- 1.200 mg) ^d	p-waar- de ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

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

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrie patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*

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

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C_{max} werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough.

Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende

maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Metacresol,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties q.s.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

15 maanden

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 27 dagen bij 2 °C - 8 °C.

Microbiologisch gezien, eenmaal geopend, moet het product bewaard worden voor maximum 27 dagen bij 2 °C - 8 °C. Andere tijdsduur en omstandigheden zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,2 ml oplossing (overeenkomend met 18 MIE) in een pen die bestaat uit een patroon (type I glas). De patroon is aan de ene zijde afgesloten met een dopje (aluminium) met een folie (bromobutylrubber) en aan de andere zijde met een zuiger (bromobutylrubber) met 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes.

Verpakkingsgrootten van 1, 2 of 8.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De pen is ontworpen om een inhoud van 18 miljoen IE te leveren in doses gaande van 1,5 tot 6 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 1,5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen wordt subcutaan geïnjecteerd na bevestiging van een injectienaald en het draaien van de voorgeschreven dosis.

Haal de pen ongeveer 30 minuten vóór toediening uit de koelkast om de injecteerbare oplossing op kamertemperatuur te laten komen (niet meer dan 25 °C).

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

Elke pen is bedoeld voor een maximale gebruikperiode van vier weken en moet dan worden weggegooid. Een nieuwe injectienaald moet worden gebruikt voor iedere dosis. Na ieder gebruik moet de injectienaald veilig worden weggegooid en de pen moet onmiddellijk worden teruggeplaatst in de koelkast. Een maximum van 48 uur (twee dagen) blootstelling aan 25 °C wordt toegestaan gedurende de periode van vier weken om toevallige vertragingen bij het terugleggen van de pen in de koelkast te dekken.

Er worden voldoende naalden en reinigingsdoekjes meegeleverd om de Viraferon pen te kunnen gebruiken om de kleinste meetbare doses toe te dienen. Leg de patiënt uit dat alle naalden en reinigingsdoekjes die overblijven nadat de laatste dosis in de pen is toegediend, op geschikte wijze en veilig moeten worden weggegooid.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Viraferon, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000

Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 30 miljoen IE oplossing voor injectie, multi-dosis pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén patroon bevat 30 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie, in 1,2 ml oplossing.

Eén ml bevat 25 miljoen IE interferon-alfa-2b.

De pen is ontworpen om een inhoud van 30 miljoen IE te leveren in doses gaande van 2,5 tot 10 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 2,5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Multi-dosis verpakkingen zijn alleen voor individueel gebruik.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrie patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:

Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met

interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8). Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Faryngitis*, virale infectie*
Vaak:	Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis
Zelden:	Pneumonie [§]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie

Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen[§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorragie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en	

mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythematuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

[§]Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrische populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatriche patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatriche patiënten	
Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]

Letsels en intoxicaties	
Vaak:	Gescheurde huid

§Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreproductie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie gehinderd. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van pegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting

HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1¹			Onderzoek 2²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

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

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrie patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*

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

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C_{max} werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough.

Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende

maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Metacresol,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties q.s.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

15 maanden

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 27 dagen bij 2 °C - 8 °C.

Microbiologisch gezien, eenmaal geopend, moet het product bewaard worden voor maximum 27 dagen bij 2 °C - 8 °C. Andere tijdsduur en omstandigheden zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,2 ml oplossing (overeenkomend met 30 MIE) in een pen die bestaat uit een patroon (type I glas). De patroon is aan de ene zijde afgesloten met een dopje (aluminium) met een folie (bromobutylrubber) en aan de andere zijde met een zuiger (bromobutylrubber) met 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes.

Verpakkingsgrootten van 1, 2 of 8.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De pen is ontworpen om een inhoud van 30 miljoen IE te leveren in doses gaande van 2,5 tot 10 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 2,5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen wordt subcutaan geïnjecteerd na bevestiging van een injectienaald en het draaien van de voorgeschreven dosis.

Haal de pen ongeveer 30 minuten vóór toediening uit de koelkast om de injecteerbare oplossing op kamertemperatuur te laten komen (niet meer dan 25 °C).

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

Elke pen is bedoeld voor een maximale gebruikperiode van vier weken en moet dan worden weggegooid. Een nieuwe injectienaald moet worden gebruikt voor iedere dosis. Na ieder gebruik moet de injectienaald veilig worden weggegooid en de pen moet onmiddellijk worden teruggeplaatst in de koelkast. Een maximum van 48 uur (twee dagen) blootstelling aan 25 °C wordt toegestaan gedurende de periode van vier weken om toevallige vertragingen bij het terugleggen van de pen in de koelkast te dekken.

Er worden voldoende naalden en reinigingsdoekjes meegeleverd om de Viraferon pen te kunnen gebruiken om de kleinste meetbare doses toe te dienen. Leg de patiënt uit dat alle naalden en reinigingsdoekjes die overblijven nadat de laatste dosis in de pen is toegediend, op geschikte wijze en veilig moeten worden weggegooid.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Viraferon, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viraferon 60 miljoen IE oplossing voor injectie, multi-dosis pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén patroon bevat 60 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E.coli* door recombinant DNA-technologie, in 1,2 ml oplossing.

Eén ml bevat 50 miljoen IE interferon-alfa-2b.

De pen is ontworpen om een inhoud van 60 miljoen IE te leveren in doses gaande van 5 tot 20 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B: Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van HBV-DNA en HBeAg), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

Chronische hepatitis C:

Volwassen patiënten:

Viraferon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt Viraferon het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

Kinderen en adolescenten:

Viraferon is bedoeld voor gebruik, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor serum HCV-RNA. De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben, rekening houdend met tekenen van progressie van de ziekte, zoals leverontsteking en fibrose, alsook prognostische factoren voor de respons, het HCV-genotype en de virale belasting. Het verwachte voordeel van de behandeling moet worden afgewogen tegen de bevindingen over de veiligheid die werden vastgesteld bij pediatrische patiënten in klinische studies (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Multi-dosis verpakkingen zijn alleen voor individueel gebruik.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met Viraferon voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met Viraferon stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

Chronische hepatitis B: De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocyten $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocyten $< 100.000/\text{mm}^3$). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ($< 1.200/\text{mm}^3$), ernstige neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) of ernstige trombocytopenie ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Zet de behandeling met Viraferon stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

Chronische hepatitis C: Een dosis van 3 miljoen IE Viraferon wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten: Een dosis van 3 miljoen IE/m² interferon-alfa-2b wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank).

Recidiverende patiënten (volwassenen):
Viraferon wordt toegediend in combinatie met ribavirine.

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

Niet eerder behandelde patiënten:

Volwassenen: De werkzaamheid van Viraferon wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. Viraferon alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Viraferon in combinatie met ribavirine:

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met Viraferon in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Viraferon alleen:

De optimale duur van behandeling met Viraferon alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met Viraferon alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

Kinderen en adolescenten: De werkzaamheid en veiligheid van Viraferon in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Virologische respons wordt gedefinieerd als de afwezigheid van detecteerbaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. De behandeling moet bij deze patiënten stopgezet worden.

Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Virologische respons na 1 jaar behandeling en 6 maanden follow-up bedroeg 36 % voor genotype 1 en 81 % voor genotype 2/3/4.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn "corticosteroid withdrawal".
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle patiënten:

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met Viraferon, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Viraferon in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen), verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Viraferon stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met Viraferon. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met Viraferon worden beëindigd. Elke patiënt die gedurende een behandeling met Viraferon een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Hypotensie kan tijdens de behandeling met Viraferon of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met Viraferon daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

Aangezien koorts geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende koorts uitgesloten worden.

Viraferon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die koorts, hoest, dyspnoe of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met

interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met Viraferon, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met Viraferon worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met Viraferon te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses Viraferon.

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met Viraferon behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met Viraferon te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van Viraferon bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Zet de behandeling met Viraferon stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Chronische hepatitis C:

Combinatietherapie met ribavirine: Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Monotherapie: Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met Viraferon voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met Viraferon werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee Viraferon de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met Viraferon. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met Viraferon kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met Viraferon symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met Viraferon worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met Viraferon heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Kinderen en adolescenten, Monitoring van de schildklier).

Bijkomende monitoring specifiek voor kinderen en adolescenten

Monitoring van de schildklier: Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van TSH. Nog eens 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met Viraferon te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met Viraferon mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Groei en ontwikkeling: Tijdens een 1 jaar durende behandelingskuur werd een daling in de lineaire groeisnelheid (gemiddelde percentiele daling van 9 %) en een daling in de snelheid van de gewichtstoename (percentiel gemiddelde daling van 13 %) genoteerd. Een algemene omkering in deze tendens werd waargenomen tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na behandeling. Op basis van tussentijdse gegevens uit een langetermijn follow-upstudie vertoonden nochtans 12 (14 %) kinderen op 84 een percentiele daling in de lineaire groeisnelheid van > 15, van wie 5 (6 %) kinderen een percentiele daling van > 30 hadden, hoewel ze al meer dan 1 jaar met de behandeling waren gestopt. Er zijn geen gegevens beschikbaar van langetermijneffecten op de groei en ontwikkeling, en op de seksuele ontwikkeling. Bovendien hebben preklinische resultaten met betrekking tot juveniele toxiciteit een lichte, dosisgerelateerde daling aangetoond van de totale groei van pasgeboren ratten die ribavirine kregen toegediend (zie rubriek 5.3). Daarom moet de risico/batenverhouding van het gecombineerde gebruik van interferon-alfa-2b en ribavirine beoordeeld worden bij jonge kinderen alvorens met de behandeling te starten. Artsen wordt aangeraden de groei te volgen van kinderen die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b gebruiken.

HCV/HIV Co-infectie: Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/HIV en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien Viraferon en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen:

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met Viraferon.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met Viraferon, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Effect op de vruchtbaarheid: Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en Viraferon moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van Viraferon met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Viraferon wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met Viraferon. De etiologie is onbekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

(Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Viraferon bij vruchtbare mannen. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Viraferon mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Combinatietherapie met ribavirine: Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine innemen. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie Ribavirine SPC).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met Viraferon, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zie de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine van bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als Viraferon in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m²/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m²/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Koorts en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE Viraferon driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Faryngitis*, virale infectie*
Vaak:	Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis
Zelden:	Pneumonie [§]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Leukopenie

Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen[§] Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie [§]
Endocriene aandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabetes, verergerde diabetes
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie [§] , verhoogde eetlust
Psychische aandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Depressie, slapeloosheid, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, nervositeit Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Verandering van de psychische toestand [§]
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, slaperigheid, smaakverandering Cerebrovasculaire hemorragie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie, neuropathie, polyneuropathie Mononeuropathieën, coma [§]
Oogaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zelden:	Troebel zicht Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen [§] , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader [§] , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina [§]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
Hartaandoeningen Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Aritmie
Bloedvataandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en	

mediastinumaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Dyspnoe*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten [§] , pneumonitis [§]
Maagdarmselselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS [§]
Lever- en galaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) [§] , maculo-papuleuze rash, erythematuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
Onderzoeken Zeer vaak:	Gewichtsverlies

*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met Viraferon alleen

[§]Zie rubriek 4.4

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer Viraferon alleen werd gebruikt.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALT/AST (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten – Chronische hepatitis C

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte pediatrische populatie dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte (gemiddelde percentiele daling van de groeisnelheid met 9 %) en gewicht (gemiddelde percentiele daling van 13 %) werd waargenomen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, koorts, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies bij pediatriche patiënten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij pediatriche patiënten	
Zeer vaak ($\geq 1/10$) - Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisatie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen[§] Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Zenuwstelselaandoeningen[§] Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid
Oogaandoeningen Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Bloedvataandoeningen Vaak:	Ziekte van Raynaud, flush, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
Lever- en galaandoeningen Vaak:	Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, koorts [§] , griepachtige symptomen [§] , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
Onderzoeken Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) [§]

Letsels en intoxicaties	
Vaak:	Gescheurde huid

§Zie rubriek 4.4

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulerende stoffen, cytokines en immunomodulerende stoffen, interferonen, interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

Viraferon is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van Viraferon wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met $2,6 \times 10^8$ IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. Viraferon werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreplicatie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie gehinderd. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

Chronische hepatitis B:

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m² driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

Chronische hepatitis C:

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van pegyleerd interferon met ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Volwassen patiënten: Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van Viraferon wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE Viraferon werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van Viraferon en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van Viraferon voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van Viraferon + ribavirine, in vergelijking met Viraferon alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met Viraferon + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die Viraferon in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

Tabel 3 Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met Viraferon + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting

HCV-genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotypes	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE driemaal per week)

I/R Viraferon (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1.000/1.200 mg/dag)

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HIV en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die Viraferon plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die Viraferon (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

Tabel 4 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Viraferon in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Onderzoek 1¹			Onderzoek 2²		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde ^a	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirine (800-1.200 mg) ^d	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

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

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 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.

Recidiverende patiënten: Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met Viraferon alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan Viraferon vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van Viraferon alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten vervulde ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C:

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m² Viraferon driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

Tabel 5 Virologische respons: niet eerder behandelde pediatrie patiënten	
	3 MIE/m² Viraferon driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag
Totale Respons ¹ (n=118)	54 (46 %)*

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

*Aantal (%) patiënten

1. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Viraferon werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m² en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m² intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. $C_{\max}$ werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Viraferon injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 6**. De farmacokinetische eigenschappen voor Viraferon en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 6. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor Viraferon en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
$T_{\max}$ (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
$C_{\max}$ (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor Viraferon

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die Viraferon kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough.

Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende

maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20×10^6 IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100×10^6 IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m². Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m²). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken (zie rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als Viraferon in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij dinatriumfosfaat,
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
Dinatriumedetaat,
Natriumchloride,
Metacresol,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties q.s.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

15 maanden

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 27 dagen bij 2 °C - 8 °C.

Microbiologisch gezien, eenmaal geopend, moet het product bewaard worden voor maximum 27 dagen bij 2 °C - 8 °C. Andere tijdsduur en omstandigheden zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,2 ml oplossing (overeenkomend met 60 MIE) in een pen die bestaat uit een patroon (type I glas). De patroon is aan de ene zijde afgesloten met een dopje (aluminium) met een folie (bromobutylrubber) en aan de andere zijde met een zuiger (bromobutylrubber) met 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes.

Verpakkingsgrootten van 1, 2 of 8.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De pen is ontworpen om een inhoud van 60 miljoen IE te leveren in doses gaande van 5 tot 20 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen wordt subcutaan geïnjecteerd na bevestiging van een injectienaald en het draaien van de voorgeschreven dosis.

Haal de pen ongeveer 30 minuten vóór toediening uit de koelkast om de injecteerbare oplossing op kamertemperatuur te laten komen (niet meer dan 25 °C).

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie "Hoe Viraferon zelf toe te dienen").

Elke pen is bedoeld voor een maximale gebruikperiode van vier weken en moet dan worden weggegooid. Een nieuwe injectienaald moet worden gebruikt voor iedere dosis. Na ieder gebruik moet de injectienaald veilig worden weggegooid en de pen moet onmiddellijk worden teruggeplaatst in de koelkast. Een maximum van 48 uur (twee dagen) blootstelling aan 25 °C wordt toegestaan gedurende de periode van vier weken om toevallige vertragingen bij het terugleggen van de pen in de koelkast te dekken.

Er worden voldoende naalden en reinigingsdoekjes meegeleverd om de Viraferon pen te kunnen gebruiken om de kleinste meetbare doses toe te dienen. Leg de patiënt uit dat alle naalden en reinigingsdoekjes die overblijven nadat de laatste dosis in de pen is toegediend, op geschikte wijze en veilig moeten worden weggegooid.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Viraferon, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM
BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR
DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN HOUDER
VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

SP (Brinny) Company
Innishannon, County Cork
Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 1 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 1 miljoen IE interferon-alfa-2b en levert 1 miljoen IE per ml interferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: glycine, watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat en humaan albumineoplossing

Eén ampul met oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden
en 1 reinigingsdoekje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na bereiding, gebruik de bereide oplossing onmiddellijk of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Na het opzuigen van de dosis moet de overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/99/128/001

13. Partijnummer

Charge

14. Algemene indeling voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie over Braille

Viraferon 1 MIE poeder

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 1 miljoen IE/ml poeder voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 miljoen IE/ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 3 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 3 miljoen IE interferon-alfa-2b en levert 3 miljoen IE per ml interferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: glycine, watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en humaan albumineoplossing

Eén ampul met oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden
en 1 reinigingsdoekje

6 injectieflacons met poeder en 6 ampullen met oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na bereiding, gebruik de bereide oplossing onmiddellijk of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het opzuigen van de dosis moet de overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/002 1 injectieflacon met poeder
EU/1/99/128/003 6 injectieflacons met poeder

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Viraferon 3 MIE poeder

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 3 miljoen IE/ml poeder voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 miljoen IE/ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 5 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 5 miljoen IE interferon-alfa-2b en levert 5 miljoen IE per ml interferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: glycine, watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en humaan albumineoplossing

Eén ampul met oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden
en 1 reinigingsdoekje

6 injectieflacons met poeder en 6 ampullen met oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na bereiding, gebruik de bereide oplossing onmiddellijk of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het opzuigen van de dosis moet de overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/004 1 injectieflacon met poeder
EU/1/99/128/005 6 injectieflacons met poeder

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Viraferon 5 MIE poeder

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 5 miljoen IE/ml poeder voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 miljoen IE/ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 10 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 10 miljoen IE interferon-alfa-2b en levert 10 miljoen IE per ml interferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: glycine, watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en humaan albumineoplossing
Eén ampul met oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden
en 1 reinigingsdoekje
6 injectieflacons met poeder en 6 ampullen met oplosmiddel
10 injectieflacons met poeder, 10 ampullen met oplosmiddel, 10 injectiespuiten, 20 injectienaalden
en 10 reinigingsdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na bereiding, gebruik de bereide oplossing onmiddellijk of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het opzuigen van de dosis moet de overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/006 1 injectieflacon met poeder
EU/1/99/128/007 6 injectieflacons met poeder
EU/1/99/128/008 10 injectieflacons met poeder

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Viraferon 10 MIE poeder

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 10 miljoen IE/ml poeder voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 miljoen IE/ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon, ampul met oplosmiddel

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor Viraferon
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon bevat 3 miljoen IE interferon-alfa-2b in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie
1 injectieflacon voor eenmalig gebruik
1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten, 12 injectienaalden
en 12 reinigingsdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Na het opzuigen van de dosis moet de overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/99/128/009 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik

EU/1/99/128/010 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje

EU/1/99/128/011 6 injectieflacons voor eenmalig gebruik

EU/1/99/128/012 12 injectieflacons voor eenmalig gebruik

13. Partijnummer

Charge

14. Algemene indeling voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie over Braille

Viraferon 3 MIE oplossing

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 miljoen IE/0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon bevat 5 miljoen IE interferon-alfa-2b in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie
1 injectieflacon voor eenmalig gebruik
1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten, 12 injectienaalden
en 12 reinigingsdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Na het opzuigen van de dosis moet de overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/013 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik

EU/1/99/128/014 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje

EU/1/99/128/015 6 injectieflacons voor eenmalig gebruik

EU/1/99/128/016 12 injectieflacons voor eenmalig gebruik

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Viraferon 5 MIE oplossing

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 miljoen IE/0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon bevat 10 miljoen IE interferon-alfa-2b in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie
1 injectieflacon voor eenmalig gebruik
1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten, 12 injectienaalden
en 12 reinigingsdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Na het opzuigen van de dosis moet de overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/017 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik

EU/1/99/128/018 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje

EU/1/99/128/019 6 injectieflacons voor eenmalig gebruik

EU/1/99/128/020 12 injectieflacons voor eenmalig gebruik

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Viraferon 10 MIE oplossing

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 miljoen IE/1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon bevat 18 miljoen IE interferon-alfa-2b in 3 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie

1 multi-dosis injectieflacon

1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

2 multi-dosis injectieflacons

12 multi-dosis injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/99/128/021 1 multi-dosis injectieflacon

EU/1/99/128/022 1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

EU/1/99/128/023 2 multi-dosis injectieflacons

EU/1/99/128/024 12 multi-dosis injectieflacons

13. Partijnummer

Charge

14. Algemene indeling voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie over Braille

Viraferon 18 MIE oplossing

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

18 miljoen IE/3 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon bevat 25 miljoen IE interferon-alfa-2b in 2,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie

1 multi-dosis injectieflacon

1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

2 multi-dosis injectieflacons

12 multi-dosis injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/99/128/025 1 multi-dosis injectieflacon

EU/1/99/128/026 1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

EU/1/99/128/027 2 multi-dosis injectieflacons

EU/1/99/128/028 12 multi-dosis injectieflacons

13. Partijnummer

Charge

14. Algemene indeling voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie over Braille

Viraferon 25 MIU oplossing

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie
interferon-alfa-2b
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

25 miljoen IE/2,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 18 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén pen bevat 18 miljoen IE interferon-alfa-2b in 1,2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

18 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
1 pen, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
2 pennen, 24 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
8 pennen, 96 injectienaalden en 96 reinigingsdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/029 1 pen

EU/1/99/128/030 2 pennen

EU/1/99/128/031 8 pennen

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Viraferon 18 MIE pen

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 18 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
interferon-alfa-2b
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

18 miljoen IE/pen

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 30 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén pen bevat 30 miljoen IE interferon-alfa-2b in 1,2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
1 pen, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
2 pennen, 24 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
8 pennen, 96 injectienaalden en 96 reinigingsdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/128/032 1 pen

EU/1/99/128/033 2 pennen

EU/1/99/128/034 8 pennen

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Viraferon 30 MIE pen

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 30 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
interferon-alfa-2b
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 miljoen IE/pen

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viraferon 60 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
interferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén pen bevat 60 miljoen IE interferon-alfa-2b in 1,2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
1 pen, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
2 pennen, 24 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
8 pennen, 96 injectienaalden en 96 reinigingsdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/99/128/035 1 pen

EU/1/99/128/036 2 pennen

EU/1/99/128/037 8 pennen

13. Partijnummer

Charge

14. Algemene indeling voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie over Braille

Viraferon 60 MIE pen

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Viraferon 60 miljoen IE oplossing voor injectie multi-dosis pen
interferon-alfa-2b
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 miljoen IE/pen

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 1 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Viraferon

Uw arts kan u aanbevelen een vaccinatie tegen hepatitis A en B te overwegen, indien u regelmatig/herhaaldelijk albumine krijgt toegediend dat is afgeleid van menselijk plasma.

Dit geneesmiddel bevat humaan albumineoplossing als hulpstof. Wanneer geneesmiddelen bereid worden uit menselijk bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen getroffen om te vermijden dat infecties worden overgedragen op patiënten. Deze omvatten een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonors om er zeker van te zijn dat diegenen met het risico op het dragen van infecties worden uitgesloten, en het testen van elke donatie en plasmapool op tekenen van virussen/infecties. Fabrikanten van deze producten bouwen bij de bereiding van het bloed of het plasma eveneens methoden in die virussen kunnen onschadelijk maken of verwijderen. Ondanks deze maatregelen kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, de kans op overdracht van een infectie niet volledig worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op onbekende of opkomende virussen of andere soorten infecties.

Er zijn geen gevallen gemeld van virusinfecties met albumine die bereid werd naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om, telkens Viraferon aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te noteren om een overzicht te behouden van de gebruikte batches.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis

vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie,

depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeër zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeër zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoelighedsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan het niet-opgeloste product vier weken lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Als tijdens deze periode van vier weken het product niet wordt gebruikt, moet het weggegooid worden.

De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet het bewaard worden in de koelkast bij 2 °C-8 °C en gebruikt worden binnen 24 uur.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

Alle ongebruikte producten moeten worden weggegooid na het optrekken van de dosis.
Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.
Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 1 miljoen IE/ml.
- De andere bestanddelen zijn glycine, watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en humaan albumineoplossing.
- Oplosmiddel: water voor injecties 1 ml/ampul

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.
Het witte tot crèmekleurige poeder is verpakt in een glazen injectieflacon van 2 ml en het heldere en kleurloze oplosmiddel wordt geleverd in een glazen ampul van 2 ml met 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon poeder voor injectie;
- een ampul met oplosmiddel voor Viraferon (water voor injecties 1 ml);
- een 2 ml spuit;
- een lange naald (bijvoorbeeld 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) die moet worden gebruikt om water voor injecties toe te voegen aan de injectieflacon met Viraferon poeder;
- een korte naald (bijvoorbeeld 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Oplossen van Viraferon poeder voor injectie

Haal het beschermkapje van de Viraferon injectieflacon af. Maak het rubberen dopje aan de bovenzijde van de injectieflacon schoon met een reinigingsdoekje. U kunt het doekje bewaren om de huid waar u de injectie zult geven, schoon te maken. Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de lange naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de naald uit de beschermdop zonder de naald aan te raken en houd de spuit met de naald in uw hand. Tik zachtjes tegen de bovenkant van de ampul om zeker te zijn dat al de vloeistof zich aan de onderkant van de ampul bevindt. Breek het bovenste stuk van de ampul met oplosmiddel af. Plaats de naald in de ampul met oplosmiddel en zuig het oplosmiddel volledig op.

Om de Viraferon oplossing te bereiden, steek de naald door het rubberen dopje van de Viraferon injectieflacon en plaats de punt van de naald voorzichtig tegen de glazen wand van de injectieflacon zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Injecteer het oplosmiddel langzaam, zorg ervoor dat het vloeistofstroompje tegen de glazen wand van de injectieflacon komt om de vorming van luchtbelletjes te vermijden. Richt het stroompje niet op het witte poeder dat op de bodem van de injectieflacon ligt.

Om de witte inhoud op te lossen, draai de Viraferon injectieflacon met een zachte roterende beweging, waarbij de injectienaald in de injectieflacon blijft, totdat de inhoud helemaal opgelost is. Niet schudden. Indien er zich toch luchtbelletjes vormen, wacht dan totdat de oplossing helder geworden is en alle luchtbelletjes aan de oppervlakte van de oplossing ontsnapt zijn vóór u uw dosis uit de injectieflacon opzuigt. De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet het bewaard worden in de koelkast bij 2 °C-8 °C en gebruikt worden binnen 24 uur.

Afmeten van de dosis Viraferon uit het opgeloste poeder voor injectie

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de opgeloste Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis op in de spuit, zoals voorgeschreven door uw arts.

Houd de spuit met de naald in de injectieflacon naar boven gericht, haal de spuit van de lange naald af zonder de naald uit de injectieflacon te halen of de bovenzijde van de spuit aan te raken. Neem de korte naald en zet die stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de beschermdop van de injectienaald af en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermdop weer op de injectienaald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de bereide oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en

kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om uw dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon, de ampul en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 3 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactaatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactaatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Viraferon

Uw arts kan u aanbevelen een vaccinatie tegen hepatitis A en B te overwegen, indien u regelmatig/herhaaldelijk albumine krijgt toegediend dat is afgeleid van menselijk plasma.

Dit geneesmiddel bevat humaan albumineoplossing als hulpstof. Wanneer geneesmiddelen bereid worden uit menselijk bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen getroffen om te vermijden dat infecties worden overgedragen op patiënten. Deze omvatten een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonors om er zeker van te zijn dat diegenen met het risico op het dragen van infecties worden uitgesloten, en het testen van elke donatie en plasmapool op tekenen van virussen/infecties. Fabrikanten van deze producten bouwen bij de bereiding van het bloed of het plasma eveneens methoden in die virussen kunnen onschadelijk maken of verwijderen. Ondanks deze maatregelen kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, de kans op overdracht van een infectie niet volledig worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op onbekende of opkomende virussen of andere soorten infecties.

Er zijn geen gevallen gemeld van virusinfecties met albumine die bereid werd naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om, telkens Viraferon aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te noteren om een overzicht te behouden van de gebruikte batches.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis

vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie,

depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trilbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeër zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeër zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoelighedsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan het niet-opgeloste product vier weken lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Als tijdens deze periode van vier weken het product niet wordt gebruikt, moet het weggegooid worden.

De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet het bewaard worden in de koelkast bij 2 °C-8 °C en gebruikt worden binnen 24 uur.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

Alle ongebruikte producten moeten worden weggegooid na het optrekken van de dosis. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 3 miljoen IE/ml.
- De andere bestanddelen zijn glycine, watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en humaan albumineoplossing.
- Oplosmiddel: water voor injecties 1 ml/ampul

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het witte tot crèmekleurige poeder is verpakt in een glazen injectieflacon van 2 ml en het heldere en kleurloze oplosmiddel wordt geleverd in een glazen ampul van 2 ml.

Viraferon is beschikbaar in twee verschillende verpakkingsgroottes:

- Verpakking van 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie, 1 ampul met water voor injecties, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking van 6 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie en 6 ampullen met water voor injecties

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

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

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

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

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon poeder voor injectie;
- een ampul met oplosmiddel voor Viraferon (water voor injecties 1 ml);
- een 2 ml spuit;
- een lange naald (bijvoorbeeld 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) die moet worden gebruikt om water voor injecties toe te voegen aan de injectieflacon met Viraferon poeder;
- een korte naald (bijvoorbeeld 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Oplossen van Viraferon poeder voor injectie

Haal het beschermkapje van de Viraferon injectieflacon af. Maak het rubberen dopje aan de bovenzijde van de injectieflacon schoon met een reinigingsdoekje. U kunt het doekje bewaren om de huid waar u de injectie zult geven, schoon te maken. Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de lange naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de naald uit de beschermdop zonder de naald aan te raken en houd de spuit met de naald in uw hand. Tik zachtjes tegen de bovenkant van de ampul om zeker te zijn dat al de vloeistof zich aan de onderkant van de ampul bevindt. Breek het bovenste stuk van de ampul met oplosmiddel af. Plaats de naald in de ampul met oplosmiddel en zuig het oplosmiddel volledig op.

Om de Viraferon oplossing te bereiden, steek de naald door het rubberen dopje van de Viraferon injectieflacon en plaats de punt van de naald voorzichtig tegen de glazen wand van de injectieflacon zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Injecteer het oplosmiddel langzaam, zorg ervoor dat het vloeistofstroompje tegen de glazen wand van de injectieflacon komt om de vorming van luchtbelletjes te vermijden. Richt het stroompje niet op het witte poeder dat op de bodem van de injectieflacon ligt.

Om de witte inhoud op te lossen, draai de Viraferon injectieflacon met een zachte roterende beweging, waarbij de injectienaald in de injectieflacon blijft, totdat de inhoud helemaal opgelost is. Niet schudden. Indien er zich toch luchtbelletjes vormen, wacht dan totdat de oplossing helder geworden is en alle luchtbelletjes aan de oppervlakte van de oplossing ontsnapt zijn vóór u uw dosis uit de injectieflacon opzuigt. De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet het bewaard worden in de koelkast bij 2 °C-8 °C en gebruikt worden binnen 24 uur.

Afmeten van de dosis Viraferon uit het opgeloste poeder voor injectie

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de opgeloste Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis op in de spuit, zoals voorgeschreven door uw arts.

Houd de spuit met de naald in de injectieflacon naar boven gericht, haal de spuit van de lange naald af zonder de naald uit de injectieflacon te halen of de bovenzijde van de spuit aan te raken. Neem de korte naald en zet die stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de beschermdop van de injectienaald af en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermdop weer op de injectienaald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de bereide oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en

kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om uw dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon, de ampul en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 5 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactaatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactaatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Viraferon

Uw arts kan u aanbevelen een vaccinatie tegen hepatitis A en B te overwegen, indien u regelmatig/herhaaldelijk albumine krijgt toegediend dat is afgeleid van menselijk plasma.

Dit geneesmiddel bevat humaan albumineoplossing als hulpstof. Wanneer geneesmiddelen bereid worden uit menselijk bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen getroffen om te vermijden dat infecties worden overgedragen op patiënten. Deze omvatten een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonors om er zeker van te zijn dat diegenen met het risico op het dragen van infecties worden uitgesloten, en het testen van elke donatie en plasmapool op tekenen van virussen/infecties. Fabrikanten van deze producten bouwen bij de bereiding van het bloed of het plasma eveneens methoden in die virussen kunnen onschadelijk maken of verwijderen. Ondanks deze maatregelen kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, de kans op overdracht van een infectie niet volledig worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op onbekende of opkomende virussen of andere soorten infecties.

Er zijn geen gevallen gemeld van virusinfecties met albumine die bereid werd naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om, telkens Viraferon aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te noteren om een overzicht te behouden van de gebruikte batches.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis

vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie,

depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trilbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoelighedsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan het niet-opgeloste product vier weken lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Als tijdens deze periode van vier weken het product niet wordt gebruikt, moet het weggegooid worden.

De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet het bewaard worden in de koelkast bij 2 °C-8 °C en gebruikt worden binnen 24 uur.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

Alle ongebruikte producten moeten worden weggegooid na het optrekken van de dosis. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 5 miljoen IE/ml.
- De andere bestanddelen zijn glycine, watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en humaan albumineoplossing.
- Oplosmiddel: water voor injecties 1 ml/ampul

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het witte tot crèmekleurige poeder is verpakt in een glazen injectieflacon van 2 ml en het heldere en kleurloze oplosmiddel wordt geleverd in een glazen ampul van 2 ml.

Viraferon is beschikbaar in twee verschillende verpakkingsgroottes:

- Verpakking van 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie, 1 ampul met water voor injecties, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking van 6 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie en 6 ampullen met water voor injecties

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

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

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

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

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon poeder voor injectie;
- een ampul met oplosmiddel voor Viraferon (water voor injecties 1 ml);
- een 2 ml spuit;
- een lange naald (bijvoorbeeld 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) die moet worden gebruikt om water voor injecties toe te voegen aan de injectieflacon met Viraferon poeder;
- een korte naald (bijvoorbeeld 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Oplossen van Viraferon poeder voor injectie

Haal het beschermkapje van de Viraferon injectieflacon af. Maak het rubberen dopje aan de bovenzijde van de injectieflacon schoon met een reinigingsdoekje. U kunt het doekje bewaren om de huid waar u de injectie zult geven, schoon te maken. Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de lange naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de naald uit de beschermdop zonder de naald aan te raken en houd de spuit met de naald in uw hand. Tik zachtjes tegen de bovenkant van de ampul om zeker te zijn dat al de vloeistof zich aan de onderkant van de ampul bevindt. Breek het bovenste stuk van de ampul met oplosmiddel af. Plaats de naald in de ampul met oplosmiddel en zuig het oplosmiddel volledig op.

Om de Viraferon oplossing te bereiden, steek de naald door het rubberen dopje van de Viraferon injectieflacon en plaats de punt van de naald voorzichtig tegen de glazen wand van de injectieflacon zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Injecteer het oplosmiddel langzaam, zorg ervoor dat het vloeistofstroompje tegen de glazen wand van de injectieflacon komt om de vorming van luchtbelletjes te vermijden. Richt het stroompje niet op het witte poeder dat op de bodem van de injectieflacon ligt.

Om de witte inhoud op te lossen, draai de Viraferon injectieflacon met een zachte roterende beweging, waarbij de injectienaald in de injectieflacon blijft, totdat de inhoud helemaal opgelost is. Niet schudden. Indien er zich toch luchtbelletjes vormen, wacht dan totdat de oplossing helder geworden is en alle luchtbelletjes aan de oppervlakte van de oplossing ontsnapt zijn vóór u uw dosis uit de injectieflacon opzuigt. De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet het bewaard worden in de koelkast bij 2 °C-8 °C en gebruikt worden binnen 24 uur.

Afmeten van de dosis Viraferon uit het opgeloste poeder voor injectie

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de opgeloste Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis op in de spuit, zoals voorgeschreven door uw arts. Houd de spuit met de naald in de injectieflacon naar boven gericht, haal de spuit van de lange naald af zonder de naald uit de injectieflacon te halen of de bovenzijde van de spuit aan te raken. Neem de korte naald en zet die stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de beschermdop van de injectienaald af en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermdop weer op de injectienaald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de bereide oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en

kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om uw dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon, de ampul en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 10 miljoen IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Viraferon

Uw arts kan u aanbevelen een vaccinatie tegen hepatitis A en B te overwegen, indien u regelmatig/herhaaldelijk albumine krijgt toegediend dat is afgeleid van menselijk plasma.

Dit geneesmiddel bevat humaan albumineoplossing als hulpstof. Wanneer geneesmiddelen bereid worden uit menselijk bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen getroffen om te vermijden dat infecties worden overgedragen op patiënten. Deze omvatten een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonors om er zeker van te zijn dat diegenen met het risico op het dragen van infecties worden uitgesloten, en het testen van elke donatie en plasmapool op tekenen van virussen/infecties. Fabrikanten van deze producten bouwen bij de bereiding van het bloed of het plasma eveneens methoden in die virussen kunnen onschadelijk maken of verwijderen. Ondanks deze maatregelen kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, de kans op overdracht van een infectie niet volledig worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op onbekende of opkomende virussen of andere soorten infecties.

Er zijn geen gevallen gemeld van virusinfecties met albumine die bereid werd naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen.

Het wordt ten eerste aanbevolen om, telkens Viraferon aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te noteren om een overzicht te behouden van de gebruikte batches.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis

vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie,

depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeër zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeër zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoelighedsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan het niet-opgeloste product vier weken lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Als tijdens deze periode van vier weken het product niet wordt gebruikt, moet het weggegooid worden.

De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet het bewaard worden in de koelkast bij 2 °C-8 °C en gebruikt worden binnen 24 uur.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

Alle ongebruikte producten moeten worden weggegooid na het optrekken van de dosis. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 10 miljoen IE/ml.
- De andere bestanddelen zijn glycine, watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat en humaan albumineoplossing.
- Oplosmiddel: water voor injecties 1 ml/ampul

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het witte tot crèmekleurige poeder is verpakt in een glazen injectieflacon van 2 ml en het heldere en kleurloze oplosmiddel wordt geleverd in een glazen ampul van 2 ml.

Viraferon is beschikbaar in drie verschillende verpakkingsgroottes:

- Verpakking van 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie, 1 ampul met water voor injecties, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking van 6 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie en 6 ampullen met water voor injecties
- Verpakking van 10 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie, 10 ampullen met water voor injecties, 10 injectiespuiten, 20 injectienaalden en 10 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

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

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

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

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon poeder voor injectie;
- een ampul met oplosmiddel voor Viraferon (water voor injecties 1 ml);
- een 2 ml spuit;
- een lange naald (bijvoorbeeld 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) die moet worden gebruikt om water voor injecties toe te voegen aan de injectieflacon met Viraferon poeder;
- een korte naald (bijvoorbeeld 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Oplossen van Viraferon poeder voor injectie

Haal het beschermkapje van de Viraferon injectieflacon af. Maak het rubberen dopje aan de bovenzijde van de injectieflacon schoon met een reinigingsdoekje. U kunt het doekje bewaren om de huid waar u de injectie zult geven, schoon te maken. Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de lange naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de naald uit de beschermdop zonder de naald aan te raken en houd de spuit met de naald in uw hand. Tik zachtjes tegen de bovenkant van de ampul om zeker te zijn dat al de vloeistof zich aan de onderkant van de ampul bevindt. Breek het bovenste stuk van de ampul met oplosmiddel af. Plaats de naald in de ampul met oplosmiddel en zuig het oplosmiddel volledig op.

Om de Viraferon oplossing te bereiden, steek de naald door het rubberen dopje van de Viraferon injectieflacon en plaats de punt van de naald voorzichtig tegen de glazen wand van de injectieflacon zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Injecteer het oplosmiddel langzaam, zorg ervoor dat het vloeistofstroompje tegen de glazen wand van de injectieflacon komt om de vorming van luchtbelletjes te vermijden. Richt het stroompje niet op het witte poeder dat op de bodem van de injectieflacon ligt.

Om de witte inhoud op te lossen, draai de Viraferon injectieflacon met een zachte roterende beweging, waarbij de injectienaald in de injectieflacon blijft, totdat de inhoud helemaal opgelost is. Niet schudden. Indien er zich toch luchtbelletjes vormen, wacht dan totdat de oplossing helder geworden is en alle luchtbelletjes aan de oppervlakte van de oplossing ontsnapt zijn vóór u uw dosis uit de injectieflacon opzuigt. De oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet het bewaard worden in de koelkast bij 2 °C-8 °C en gebruikt worden binnen 24 uur.

Afmeten van de dosis Viraferon uit het opgeloste poeder voor injectie

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de opgeloste Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis op in de spuit, zoals voorgeschreven door uw arts. Houd de spuit met de naald in de injectieflacon naar boven gericht, haal de spuit van de lange naald af zonder de naald uit de injectieflacon te halen of de bovenzijde van de spuit aan te raken. Neem de korte naald en zet die stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de beschermdop van de injectienaald af en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermdop weer op de injectienaald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de bereide oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en

kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om uw dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon, de ampul en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

-als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.

-als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts

of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):
lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Viraferon kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het product niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

Alle ongebruikte producten moeten worden weggegooid na het optrekken van de dosis.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.

Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 3 miljoen IE in een injectieflacon voor eenmalig gebruik
- De andere bestanddelen zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon met 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje. Verpakking van 1, 6 of 12. Een injectieflacon afzonderlijk is ook verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9

Österreich

Badener Strasse 23

EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon oplossing voor injectie;
- een 1 ml spuit;
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Afmeten van de dosis Viraferon

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met een reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermdop van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de piston tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de Viraferon injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermdop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooï vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooï die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts

of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):
lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Viraferon kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het product niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

Alle ongebruikte producten moeten worden weggegooid na het optrekken van de dosis.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.

Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 5 miljoen IE in een injectieflacon voor eenmalig gebruik
- De andere bestanddelen zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon met 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje. Verpakking van 1, 6 of 12. Een injectieflacon afzonderlijk is ook verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen

Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon oplossing voor injectie;
- een 1 ml spuit;
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Afmeten van de dosis Viraferon

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met een reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermde dop van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de piston tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de Viraferon injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermde dop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermde dop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts

of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):
lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Viraferon kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het product niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

Alle ongebruikte producten moeten worden weggegooid na het optrekken van de dosis.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.

Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 10 miljoen IE in een injectieflacon voor eenmalig gebruik
- De andere bestanddelen zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon met 1 injectiespuit, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje. Verpakking van 1, 6 of 12. Een injectieflacon afzonderlijk is ook verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen

Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon oplossing voor injectie;
- een 2 ml spuit;
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Afmeten van de dosis Viraferon

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met een reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermdop van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de piston tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de Viraferon injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermdop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts

of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):
lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Viraferon kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het product niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Eenmaal geopend, kan het product maximum 28 dagen bewaard worden bij 2 °C - 8 °C.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 18 miljoen IE in een multi-dosis injectieflacon
- De andere bestanddelen zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

- Eén ml oplossing bevat 6 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon.

Viraferon is beschikbaar in vier verschillende verpakkingsgroottes:

- Verpakking van 1 injectieflacon
- Verpakking van 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 2 injectieflacons
- Verpakking van 12 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe

Stallestraat 73

B-1180 Brussel

België

Fabrikant

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73

B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73

B-1180 Bruxelles/Brüssel

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

BG-София 1504

Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest

Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25

CZ-110 00 Praha 1

Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street

MT-VLT02 Valletta

Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2

DK-2750 Ballerup

Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4

NL-3542 DN Utrecht

Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27

D-81737 München

Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398

N-1326 Lysaker

Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9

Österreich

Badener Strasse 23

EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon oplossing voor injectie;
- een 1 ml spuit;
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Afmeten van de dosis Viraferon

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met een reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermde dop van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de piston tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de Viraferon injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis.

Volume dat dient opgetrokken te worden overeenkomstig de dosis:

Volume (ml)	Overeenkomstige dosis (miljoen IE) bij gebruik van Viraferon 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Plaats de beschermde dop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie. Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiters van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts

of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):
lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast bij of onder 25 °C bewaard worden vóór gebruik. Viraferon kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het product niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Eenmaal geopend, kan het product maximum 28 dagen bewaard worden bij 2 °C - 8 °C.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 25 miljoen IE in een multi-dosis injectieflacon
- De andere bestanddelen zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

- Eén ml oplossing bevat 10 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon.

Viraferon is beschikbaar in vier verschillende verpakkingsgroottes:

- Verpakking van 1 injectieflacon
- Verpakking van 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 2 injectieflacons
- Verpakking van 12 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe

Stallestraat 73

B-1180 Brussel

België

Fabrikant

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73

B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73

B-1180 Bruxelles/Brüssel

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

BG-София 1504

Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest

Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25

CZ-110 00 Praha 1

Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street

MT-VLT02 Valletta

Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2

DK-2750 Ballerup

Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4

NL-3542 DN Utrecht

Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27

D-81737 München

Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398

N-1326 Lysaker

Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9

Österreich

Badener Strasse 23

EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Viraferon oplossing voor injectie;
- een 1 ml spuit;
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Afmeten van de dosis Viraferon

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met een reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermdop van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de piston tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de Viraferon injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de Viraferon oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de Viraferon oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de piston te bewegen. Trek aan de hand van de piston langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de piston dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de piston langzaam terug in tot aan de juiste dosis.

Volume dat dient opgetrokken te worden overeenkomstig de dosis:

Volume (ml)	Overeenkomstige dosis (miljoen IE) bij gebruik van Viraferon 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Plaats de beschermdop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de piston langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 18 miljoen IE oplossing voor injectie, multi-dosis pen Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactaatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactaatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts

of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):
lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Elke pen is bedoeld voor een maximale gebruikperiode van vier weken en moet daarna weggegooid worden. De pen kan maximaal 48 uur (twee dagen) bij 25 °C bewaard worden tijdens de periode van vier weken om toevallige vertragingen bij het terugbrengen van de pen in de koelkast te dekken.

Afhankelijk van uw dosis is het mogelijk dat u naalden en reinigingsdoekjes overhoudt. Gooi die op geschikte wijze en veilig weg.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 18 miljoen IE/pen
- De andere bestanddelen zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdihydrogenfosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen patroon.

De pen is ontworpen om een inhoud van 18 miljoen IE te leveren in doses gaande van 1,5 tot 6 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 1,5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

Viraferon is beschikbaar in drie verschillende verpakkingsgroottes:

Viraferon, 18 miljoen IE/pen, oplossing voor injectie:

- Verpakking van 1 pen, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 2 pennen, 24 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 8 pennen, 96 injectienaalden en 96 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe

Stallestraat 73

B-1180 Brussel

België

Fabrikant

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73

B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73

B-1180 Bruxelles/Brüssel

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

BG-София 1504

Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest

Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25

CZ-110 00 Praha 1

Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street

MT-VLT02 Valletta

Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2

DK-2750 Ballerup

Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4

NL-3542 DN Utrecht

Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27

D-81737 München

Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398

N-1326 Lysaker

Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Österreich

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

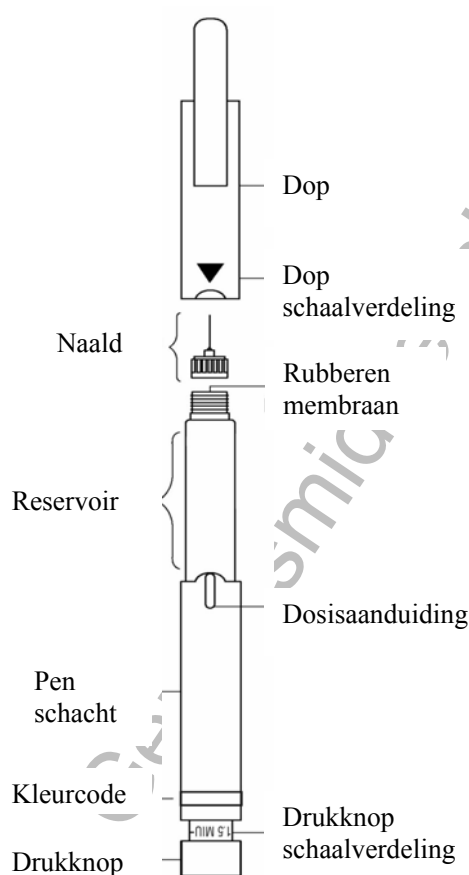
Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een Viraferon multi-dosis pen;
- een naald voor subcutane injectie (geleverd in de verpakking);
- een reinigingsdoekje.

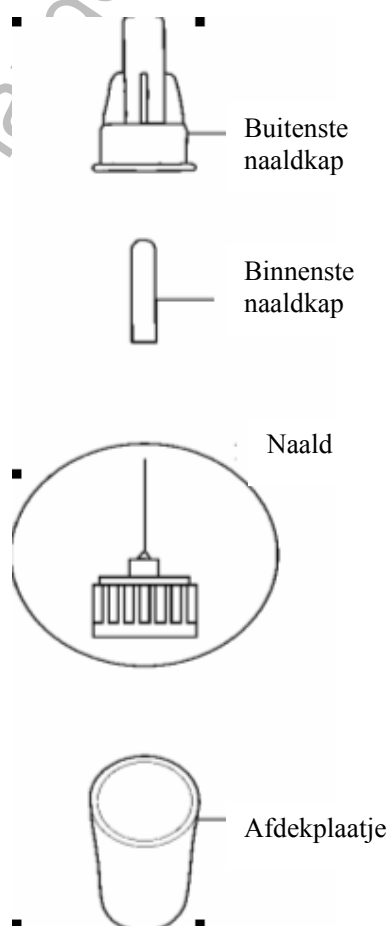
Was uw handen zorgvuldig. Gebruik de injectienaalden die in de verpakking zitten alleen voor Viraferon. Gebruik een nieuwe injectienaald voor elke dosis. Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is op het moment van de injectie.

Figuren A en B tonen u al de verschillende onderdelen van de pen en de injectienaald. De belangrijkste onderdelen zijn de volgende:

- De schaalverdeling op de drukknop vermeldt welke dosis is ingesteld.
- De kleurcodestreep bruin en de drukknop bevinden zich aan de onderzijde van de pen als deze met de dop naar boven wordt gehouden.
- De pen kan alleen volledig afgesloten worden als de driehoek op de dop overeenkomt met de dosisaanduiding op de schacht.



Figuur A



Figuur B

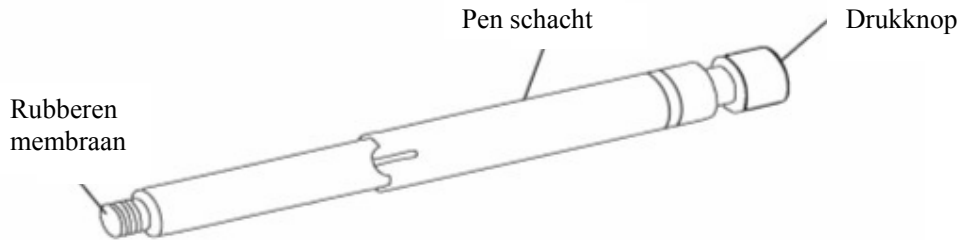
Afmeten van de dosis Viraferon

Haal de pen ongeveer een half uur voor toediening van de dosis uit de koelkast, zodat de oplossing in de pen op kamertemperatuur is wanneer die wordt toegediend.

Wanneer u klaar bent om de injectie toe te dienen, maak dan de pen als volgt klaar:

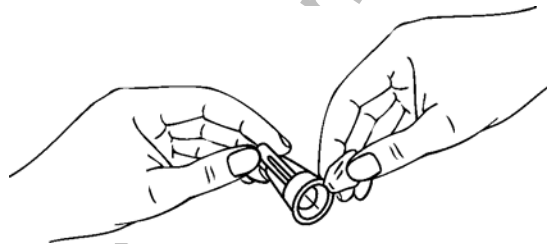
Controleer of Viraferon, oplossing voor injectie, helder en kleurloos is van uitzicht voor gebruik. Niet gebruiken als de oplossing geen helder, uniform uitzicht heeft of als ze deeltjes bevat.

Verwijder de dop van de pen en ontsmet het rubberen membraan (zie Figuur C) met een reinigingsdoekje.



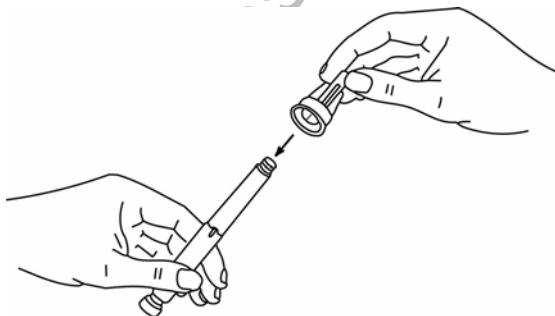
Figuur C

Verwijder het afdekplaatje van de injectienaald. Denk eraan dat het achterste deel van de injectienaald vrijkomt zodra het afdekplaatje verwijderd is (zie Figuur D).

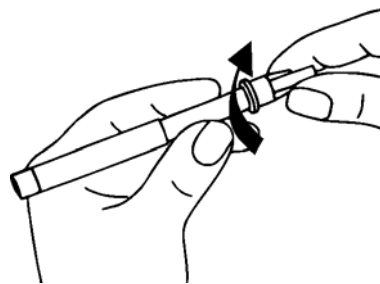


Figuur D

Druk de injectienaald voorzichtig op de pen zoals aangegeven in Figuur E (Merk op dat het achterste deel van de injectienaald het rubberen membraan, dat vooraf ontsmet werd, zal doorprikken). Schroef de injectienaald nu stevig vast op de pen door die te draaien in de richting van de wijzers van de klok (zie Figuur F).

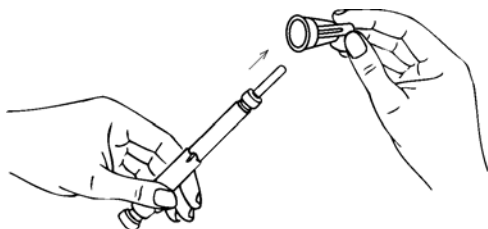


Figuur E

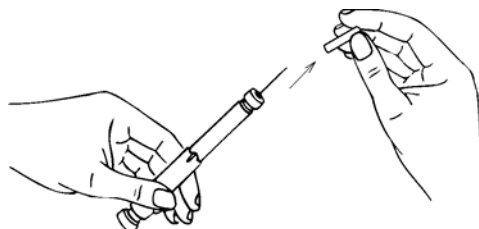


Figuur F

Verwijder eerst de buitenste injectienaaldkap (Figuur G). Verwijder daarna voorzichtig de binnenste injectienaaldkap en houd er rekening mee dat de injectienaald nu vrijkomt (Figuur H). Bewaar de buitenste injectienaaldkap voor later gebruik.



Figuur G

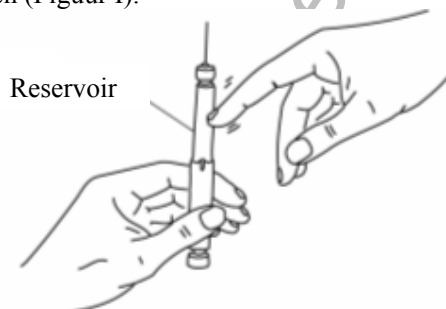


Figuur H

De pen is nu gebruiksklaar. Aangezien zich een kleine hoeveelheid lucht kan ophopen in de injectienaald en het reservoir tijdens de bewaring, bestaat de volgende stap erin de luchtbelletjes te verwijderen. Men noemt dit het uitvoeren van het luchtschot.

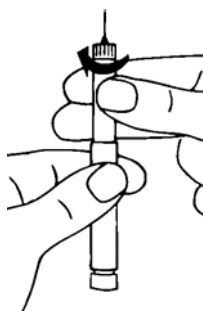
Houd de Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen met de injectienaaldpunt naar boven.

Tik met uw vinger op het reservoir zodat de luchtballen naar de bovenkant van het reservoir, juist onder de injectienaald, opborrelen (Figuur I).



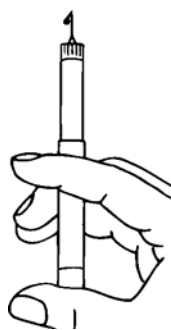
Figuur I

Houd de pen ter hoogte van de schacht vast en draai het reservoir in de richting die aangeduid wordt door de pijl op Figuur J (met de wijzers van de klok mee) tot u een klik voelt.



Figuur J

Houd de pen naar boven gericht, druk de drukknop volledig in en kijk of er een druppel Viraferon, oplossing voor injectie, verschijnt aan de injectienaaldpunt (zie de druppel aan de injectienaaldpunt in Figuur K hieronder).

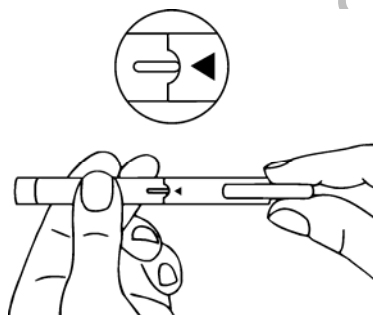


Figuur K

Als u geen druppel ziet, gebruik dan een andere pen en bezorg de defecte pen aan de leverancier terug.

Opmerking: er kan nog wat lucht overblijven in de pen, maar dit is niet belangrijk aangezien u de lucht uit de injectienaald heeft verwijderd en de dosis accuraat zal zijn.

Plaats de dop van de Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen met de 'driehoek' tegenover de dosisaanduiding zoals aangegeven in Figuur L.



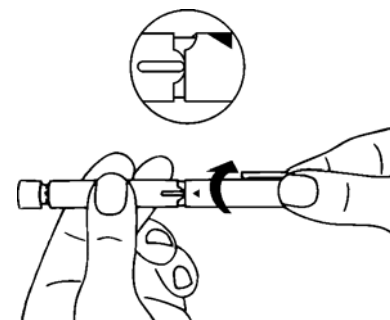
Figuur L

De pen is nu klaar om de dosis in te stellen. Houd bij de volgende fasen de pen in het midden van de schacht vast. Hierdoor kan de drukknop vrij bewegen en wordt de correcte dosisinstelling gegarandeerd.

Om de vereiste dosis in te stellen, moet u de pen met één hand horizontaal vasthouden bij de schacht. Draai met de andere hand de dop met de wijzers van de klok mee, zoals aangeduid met de pijl in Figuur M. U zult vaststellen dat de drukknop omhoog gaat en de ingestelde dosis aanduidt. Om de correcte dosis in te stellen, draait u de dop zoveel keer als aangegeven:

Aantal "draaien" en "klikken"	Overeenkomstige doses (miljoen IE) bij gebruik van Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen 18 miljoen IE/pen:

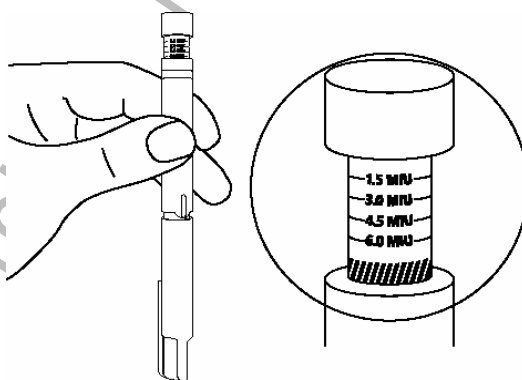
1 volledige draai (5 klikken)	1,5
6 klikken	1,8
7 klikken	2,1
8 klikken	2,4
9 klikken	2,7



2 volledige draaien (10 klikken)	3
11 klikken	3,3
12 klikken	3,6
13 klikken	3,9
14 klikken	4,2
3 volledige draaien (15 klikken)	4,5
16 klikken	4,8
17 klikken	5,1
18 klikken	5,4
19 klikken	5,7
4 volledige draaien (20 klikken)*	6

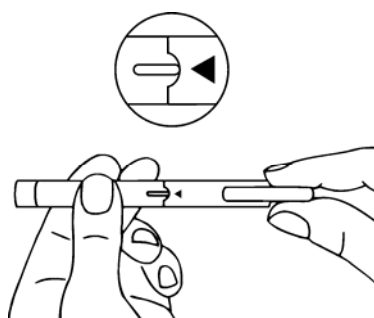
*4 volledige draaien komen overeen met de maximaal toe te dienen dosis in één injectie. De pen is ontworpen om een volume van 18 miljoen IE te leveren in doses gaande van 1,5 tot 6 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 1,5 miljoen IE 12 doses leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

De schaalverdeling op de drukknop zal u de ingestelde dosis aanduiden (zie figuur N hieronder). Voor doses die overeenkomen met volledige draaien, moet de schaalverdeling op één lijn staan met de correcte dosisaanduiding. Voor doses die overeenkomen met klikken tussen volledige draaien in, moet de schaalverdeling op één lijn staan tussen de correcte dosisaanduidingen van twee volledige draaien in. U kunt daar controleren of u de correcte dosis heeft ingesteld.



Figuur N

Zorg er na elke volledige draai voor dat de driehoek tegenover de dosisaanduiding staat (zie Figuur O). Als u een verkeerde dosis heeft ingesteld, draai dan de dop zo ver mogelijk terug (tegen de wijzers van de klok in) tot de drukknop terug op zijn oorspronkelijke plaats zit en begin daarna opnieuw. Zodra de correcte dosis is ingesteld, bent u klaar om de injectie toe te dienen.



Figuur O

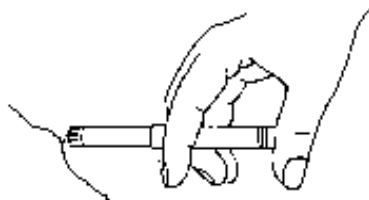
Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie. Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is.

Neem met één hand een huidplooi vast. Neem met uw andere hand de pen en houd deze vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van ongeveer 45° in de huidplooi die u vasthoudt.

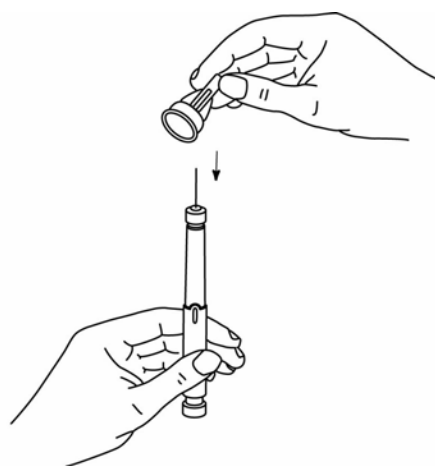
Druk de drukknop dan volledig in (zie Figuur P).



Figuur P

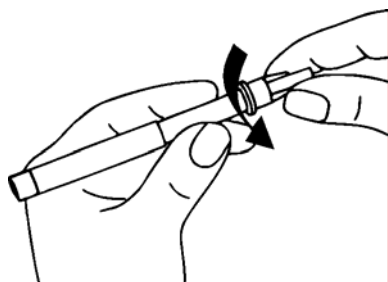
Houd de drukknop ingedruwd, laat de injectienaald gedurende enkele seconden ter plaatse zitten zodat Viraferon, oplossing voor injectie, zich onder de huid kan verspreiden en verwijder die daarna.

Plaats voorzichtig de buitenste injectienaaldkap terug (zie Figuur Q).

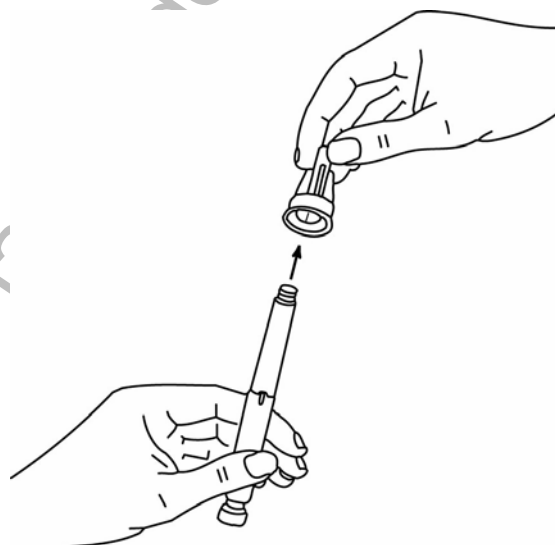


Figuur Q

Schroef de injectienaaldset volledig los door tegen de wijzers van de klok in te draaien, zoals aangegeven in Figuur R. Verwijder die daarna zorgvuldig van de pen en gooi de afgedekte injectienaald weg (zie Figuur S).

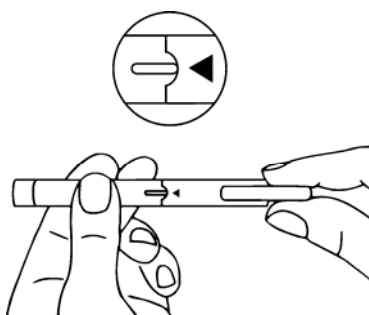


Figuur R



Figuur S

Plaats de dop van de pen opnieuw met de driehoek tegenover de dosisaanduiding, zoals aangeduid in Figuur T. Leg de pen vervolgens terug in de koelkast.



Figuur T

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 30 miljoen IE oplossing voor injectie, multi-dosis pen Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn hebben als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts

of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):
lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Elke pen is bedoeld voor een maximale gebruikperiode van vier weken en moet daarna weggegooid worden. De pen kan maximaal 48 uur (twee dagen) bij 25 °C bewaard worden tijdens de periode van vier weken om toevallige vertragingen bij het terugbrengen van de pen in de koelkast te dekken.

Afhankelijk van uw dosis is het mogelijk dat u naalden en reinigingsdoekjes overhoudt. Gooi die op geschikte wijze en veilig weg.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 30 miljoen IE/pen
- De andere bestanddelen zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen patroon.

De pen is ontworpen om een inhoud van 30 miljoen IE te leveren in doses gaande van 2,5 tot 10 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 2,5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

Viraferon is beschikbaar in drie verschillende verpakkingsgroottes:

Viraferon, 30 miljoen IE/pen, oplossing voor injectie:

- Verpakking van 1 pen, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 2 pennen, 24 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 8 pennen, 96 injectienaalden en 96 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe

Stallestraat 73

B-1180 Brussel

België

Fabrikant

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73

B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73

B-1180 Bruxelles/Brüssel

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

BG-София 1504

Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest

Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25

CZ-110 00 Praha 1

Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street

MT-VLT02 Valletta

Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2

DK-2750 Ballerup

Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4

NL-3542 DN Utrecht

Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27

D-81737 München

Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398

N-1326 Lysaker

Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Österreich

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

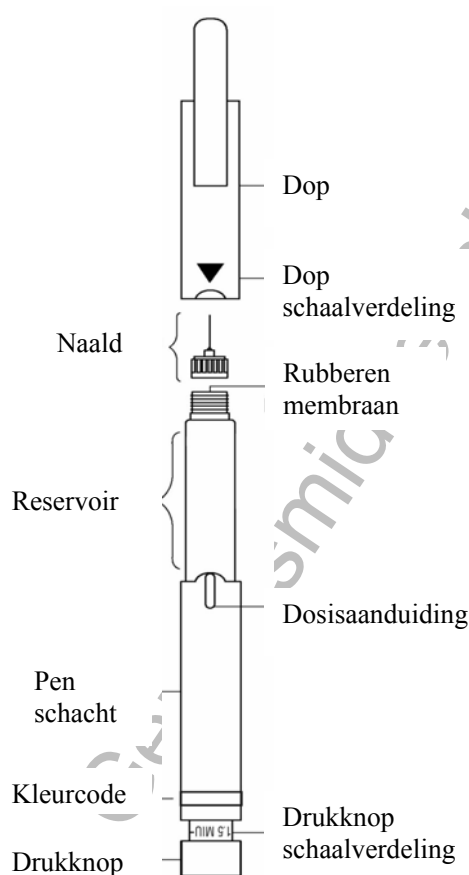
Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een Viraferon multi-dosis pen;
- een naald voor subcutane injectie (geleverd in de verpakking);
- een reinigingsdoekje.

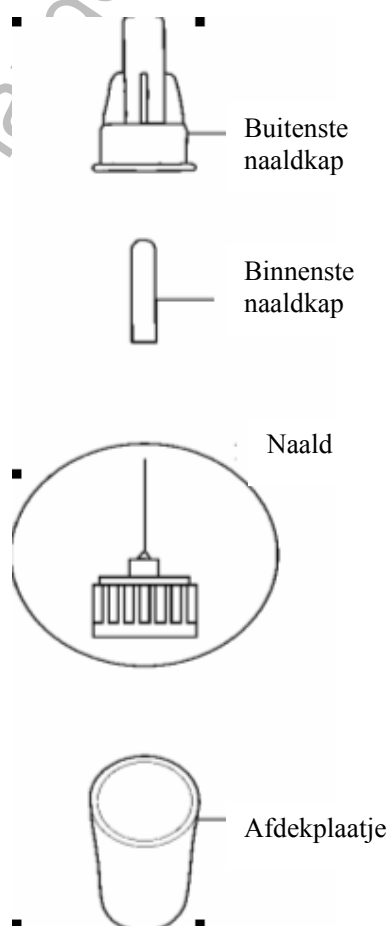
Was uw handen zorgvuldig. Gebruik de injectienaalden die in de verpakking zitten alleen voor Viraferon. Gebruik een nieuwe injectienaald voor elke dosis. Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is op het moment van de injectie.

Figuren A en B tonen u al de verschillende onderdelen van de pen en de injectienaald. De belangrijkste onderdelen zijn de volgende:

- De schaalverdeling op de drukknop vermeldt welke dosis is ingesteld.
- De kleurcodestreep blauw en de drukknop bevinden zich aan de onderzijde van de pen als deze met de dop naar boven wordt gehouden.
- De pen kan alleen volledig afgesloten worden als de driehoek op de dop overeenkomt met de dosisaanduiding op de schacht.



Figuur A



Figuur B

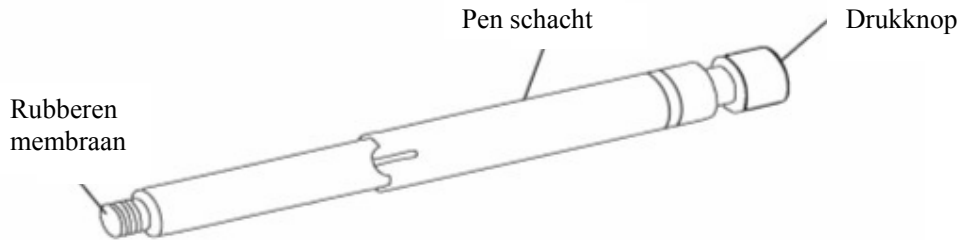
Afmeten van de dosis Viraferon

Haal de pen ongeveer een half uur voor toediening van de dosis uit de koelkast, zodat de oplossing in de pen op kamertemperatuur is wanneer die wordt toegediend.

Wanneer u klaar bent om de injectie toe te dienen, maak dan de pen als volgt klaar:

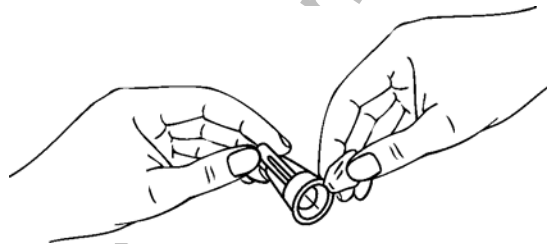
Controleer of Viraferon, oplossing voor injectie, helder en kleurloos is van uitzicht voor gebruik. Niet gebruiken als de oplossing geen helder, uniform uitzicht heeft of als ze deeltjes bevat.

Verwijder de dop van de pen en ontsmet het rubberen membraan (zie Figuur C) met een reinigingsdoekje.



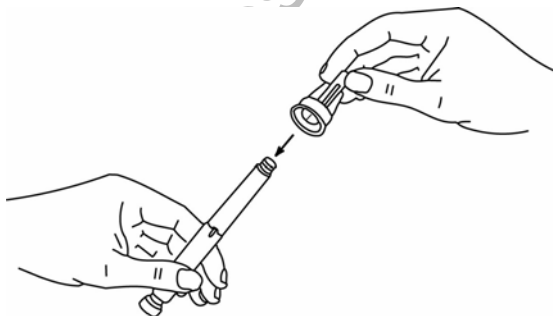
Figuur C

Verwijder het afdekplaatje van de injectienaald. Denk eraan dat het achterste deel van de injectienaald vrijkomt zodra het afdekplaatje verwijderd is (zie Figuur D).

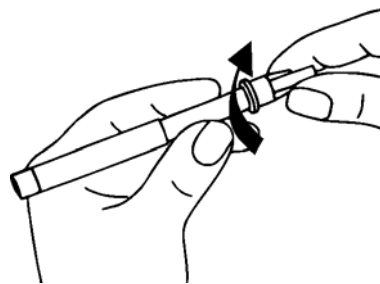


Figuur D

Druk de injectienaald voorzichtig op de pen zoals aangegeven in Figuur E (Merk op dat het achterste deel van de injectienaald het rubberen membraan, dat vooraf ontsmet werd, zal doorprikken). Schroef de injectienaald nu stevig vast op de pen door die te draaien in de richting van de wijzers van de klok (zie Figuur F).

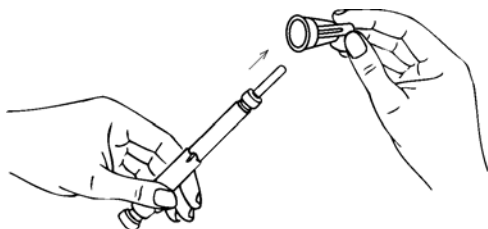


Figuur E

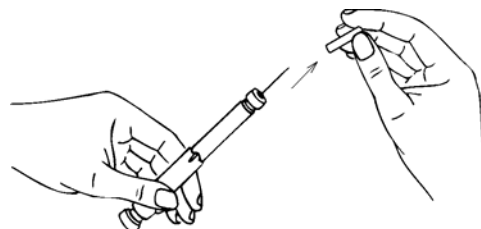


Figuur F

Verwijder eerst de buitenste injectienaaldkap (Figuur G). Verwijder daarna voorzichtig de binnenste injectienaaldkap en houd er rekening mee dat de injectienaald nu vrijkomt (Figuur H). Bewaar de buitenste injectienaaldkap voor later gebruik.



Figuur G

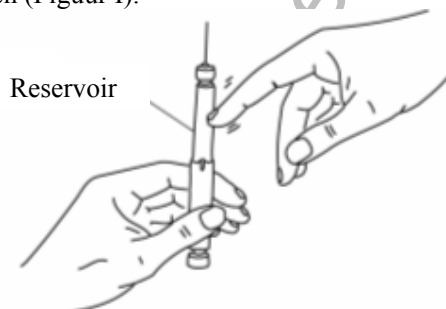


Figuur H

De pen is nu gebruiksklaar. Aangezien zich een kleine hoeveelheid lucht kan ophopen in de injectienaald en het reservoir tijdens de bewaring, bestaat de volgende stap erin de luchtbelletjes te verwijderen. Men noemt dit het uitvoeren van het luchtschot.

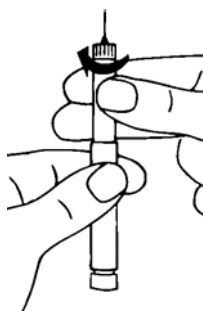
Houd de Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen met de injectienaaldpunt naar boven.

Tik met uw vinger op het reservoir zodat de luchtballen naar de bovenkant van het reservoir, juist onder de injectienaald, opborrelen (Figuur I).



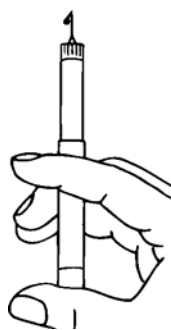
Figuur I

Houd de pen ter hoogte van de schacht vast en draai het reservoir in de richting die aangeduid wordt door de pijl op Figuur J (met de wijzers van de klok mee) tot u een klik voelt.



Figuur J

Houd de pen naar boven gericht, druk de drukknop volledig in en kijk of er een druppel Viraferon, oplossing voor injectie, verschijnt aan de injectienaaldpunt (zie de druppel aan de injectienaaldpunt in Figuur K hieronder).

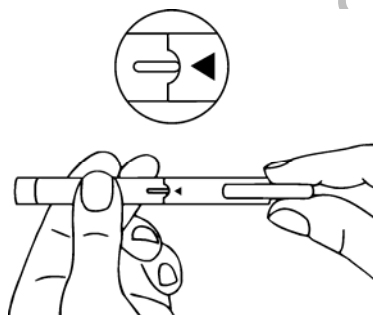


Figuur K

Als u geen druppel ziet, gebruik dan een andere pen en bezorg de defecte pen aan de leverancier terug.

Opmerking: er kan nog wat lucht overblijven in de pen, maar dit is niet belangrijk aangezien u de lucht uit de injectienaald heeft verwijderd en de dosis accuraat zal zijn.

Plaats de dop van de Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen met de 'driehoek' tegenover de dosisaanduiding zoals aangegeven in Figuur L.



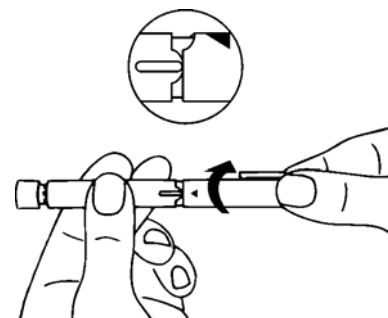
Figuur L

De pen is nu klaar om de dosis in te stellen. Houd bij de volgende fasen de pen in het midden van de schacht vast. Hierdoor kan de drukknop vrij bewegen en wordt de correcte dosisinstelling gegarandeerd.

Om de vereiste dosis in te stellen, moet u de pen met één hand horizontaal vasthouden bij de schacht. Draai met de andere hand de dop met de wijzers van de klok mee, zoals aangeduid met de pijl in Figuur M. U zult vaststellen dat de drukknop omhoog gaat en de ingestelde dosis aanduidt. Om de correcte dosis in te stellen, draait u de dop zoveel keer als aangegeven:

Aantal "draaien" en "klikken"	Overeenkomstige doses (miljoen IE) bij gebruik van Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen 30 miljoen IE/pen:

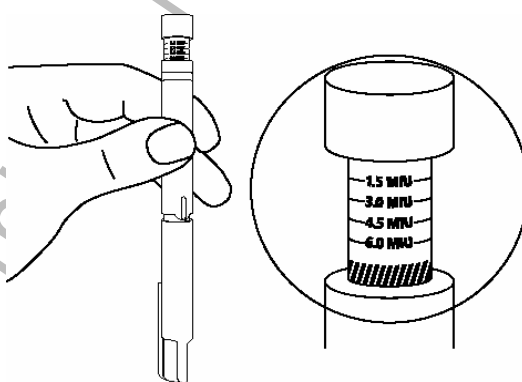
1 volledige draai (5 klikken)	2,5
6 klikken	3
7 klikken	3,5
8 klikken	4
9 klikken	4,5



2 volledige draaien (10 klikken)	5
11 klikken	5,5
12 klikken	6
13 klikken	6,5
14 klikken	7
3 volledige draaien (15 klikken)	7,5
16 klikken	8
17 klikken	8,5
18 klikken	9
19 klikken	9,5
4 volledige draaien (20 klikken)*	10

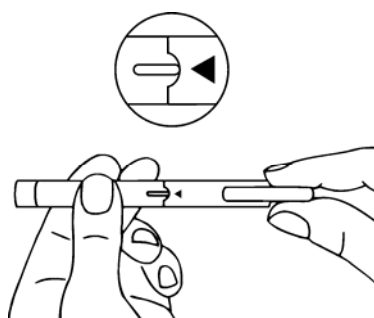
*4 volledige draaien komen overeen met de maximaal toe te dienen dosis in één injectie. De pen is ontworpen om een volume van 30 miljoen IE te leveren in doses gaande van 2,5 tot 10 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 2,5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

De schaalverdeling op de drukknop zal u de ingestelde dosis aanduiden (zie figuur N hieronder). Voor doses die overeenkomen met volledige draaien, moet de schaalverdeling op één lijn staan met de correcte dosisaanduiding. Voor doses die overeenkomen met klikken tussen volledige draaien in, moet de schaalverdeling op één lijn staan tussen de correcte dosisaanduidingen van twee volledige draaien in. U kunt daar controleren of u de correcte dosis heeft ingesteld.



Figuur N

Zorg er na elke volledige draai voor dat de driehoek tegenover de dosisaanduiding staat (zie Figuur O). Als u een verkeerde dosis heeft ingesteld, draai dan de dop zo ver mogelijk terug (tegen de wijzers van de klok in) tot de drukknop terug op zijn oorspronkelijke plaats zit en begin daarna opnieuw. Zodra de correcte dosis is ingesteld, bent u klaar om de injectie toe te dienen.



Figuur O

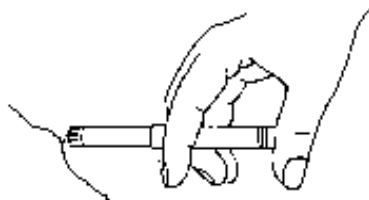
Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie. Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is.

Neem met één hand een huidplooi vast. Neem met uw andere hand de pen en houd deze vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van ongeveer 45° in de huidplooi die u vasthoudt.

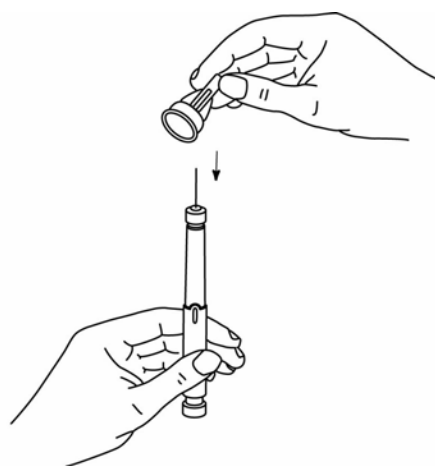
Druk de drukknop dan volledig in (zie Figuur P).



Figuur P

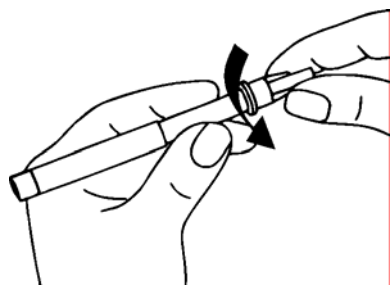
Houd de drukknop ingedruwd, laat de injectienaald gedurende enkele seconden ter plaatse zitten zodat Viraferon, oplossing voor injectie, zich onder de huid kan verspreiden en verwijder die daarna.

Plaats voorzichtig de buitenste injectienaaldkap terug (zie Figuur Q).

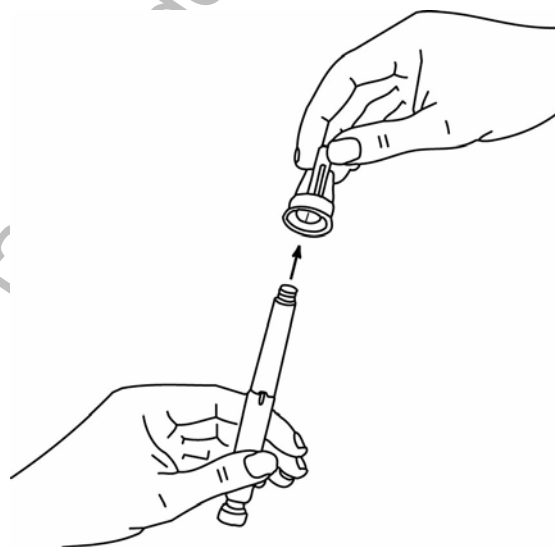


Figuur Q

Schroef de injectienaaldset volledig los door tegen de wijzers van de klok in te draaien, zoals aangegeven in Figuur R. Verwijder die daarna zorgvuldig van de pen en gooi de afgedekte injectienaald weg (zie Figuur S).

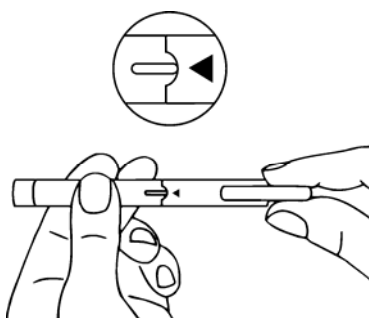


Figuur R



Figuur S

Plaats de dop van de pen opnieuw met de driehoek tegenover de dosisaanduiding, zoals aangeduid in Figuur T. Leg de pen vervolgens terug in de koelkast.



Figuur T

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Viraferon 60 miljoen IE oplossing voor injectie, multi-dosis pen Interferon-alfa-2b

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Viraferon en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Viraferon gebruikt
3. Hoe wordt Viraferon gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Viraferon
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS VIRAFERON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Viraferon (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten. Viraferon wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C, dit zijn virale infecties van de lever.

Viraferon wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIRAFERON GEBRUIKT

Gebruik Viraferon niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor interferon of voor één van de andere bestanddelen van Viraferon.
- als u een ernstige hartaandoening heeft.
- als u een slechte nier- of leverfunctie heeft.
- als u een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte heeft.
- als u hepatitis heeft en als u recentelijk behandeld werd met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- als u een voorgeschiedenis van epilepsie (vallende ziekte) heeft.
- als u een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten heeft, of als u een orgaantransplantatie heeft gehad en u een geneesmiddel gebruikt dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- als u een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.

Kinderen en adolescenten:

- als u ernstige zenuw- of mentale problemen had, zoals zware depressie of zelfmoordneigingen.

Wees extra voorzichtig met Viraferon

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie Zwangerschap en borstvoeding).

- als u een ernstige zenuw- of geestesziekte heeft gehad. Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie “Gebruik Viraferon niet”)
- als u ooit een depressie heeft gehad of symptomen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens uw behandeling met Viraferon (zie rubriek 4).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren gedurende de behandeling met Viraferon.
- wanneer u Viraferon krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een groter risico op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u symptomen ontwikkelt van een verkoudheid of andere luchtweginfecties, zoals koorts, hoest, ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt gedurende deze behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u eveneens behandeld wordt voor HIV, zie **Gebruik met andere geneesmiddelen**.
- als u een orgaantransplantaat, hetzij een nier hetzij een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Viraferon en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Viraferon en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling van één jaar waren er veel kinderen die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Tijdens de 6 maanden na behandeling was er een algemene omkering in deze tendens, hoewel enkele kinderen niet naar hun normale groeisnelheid terugkeerden tijdens het eerste jaar na beëindiging van de behandeling.

Vertel uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad; als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, leveraandoeningen, problemen met de schildklier, diabetes, of lage of hoge bloeddruk.

Vertel uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen; verwardheid; bewusteloosheid; zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Zorg ervoor dat u uw arts inlicht als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Viraferon zal extra bijdragen tot de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk slaperigheid veroorzaken. Raadpleeg daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met Viraferon.

Patiënten die eveneens besmet zijn met HIV: Lactatacidose en verergerende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een HIV-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van Viraferon en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op tekenen en symptomen van deze aard (Lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met

Viraferon en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Viraferon met voedsel en drank

Terwijl u met Viraferon behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken om een lage bloeddruk te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u Viraferon wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen, daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw partner moeten beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moeten u en uw partner beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel voorkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u Viraferon neemt. Neem bij de combinatietherapie met ribavirine kennis van de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of bedien geen machines als u zich slaperig, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT VIRAFERON GEBRUIKT

Uw arts heeft Viraferon voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van Viraferon bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen naargelang van de te behandelen ziekte.

Als u zich Viraferon zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk meegedeeld wordt als u de verpakking van het geneesmiddel ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de andere dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen, en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: Volwassenen - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten* - 3 miljoen IE/m², 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Uw arts kan u een andere dosis Viraferon alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytaribine, ribavirine). Als u Viraferon krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen in functie van uw behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van Viraferon te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

Viraferon is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat Viraferon wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN aan het einde van de bijsluiter).

Eén dosis Viraferon wordt gegeven op elke geplande dag. Viraferon wordt driemaal per week, om de andere dag toegediend, bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag. Interferonen kunnen een ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik Viraferon precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik Viraferon zolang als voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer van Viraferon heeft gebruikt dan u zou mogen

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Viraferon te gebruiken

Als u zich de behandeling zelf toedient, of indien u de verzorger bent van een kind dat Viraferon in combinatie met ribavirine neemt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergat, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Viraferon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Viraferon alleen innemen of in combinatie met een behandeling met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Gebruik bij kinderen: Kinderen zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Viraferon in combinatie met ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts

of zoek dringende hulp als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen Viraferon meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- opgezette handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op Viraferon heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwarring, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (convulsies); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige stoelgang; bloed in de stoelgang of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (bloedstollende cellen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn.

In het begin van de behandeling met Viraferon kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze symptomen heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden omvatten:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10 patiënten):

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, nausea (misselijkheid), virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakheid, stemmingsschommelingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

Vaak gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatietoornissen, minder lustgevoelens, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, dyspepsie (brandend maagzuur), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ("rood oog"), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, vingers en tenen die erg gevoelig zijn voor de kou, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te urineren, lichte trillbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

Zelden gemelde bijwerkingen (bij ten minste 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
pneumonie

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):
lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie. *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.

Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij bejaarden die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire gevallen) werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze symptomen heeft.

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kan slikken of ademen), bronchoconstrictie en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over heel het lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien is het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast) gemeld met het gebruik van Viraferon.

Ook andere bijwerkingen die niet hierboven vermeld worden kunnen bij sommige patiënten voorkomen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U VIRAFERON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Elke pen is bedoeld voor een maximale gebruikperiode van vier weken en moet daarna weggegooid worden. De pen kan maximaal 48 uur (twee dagen) bij 25 °C bewaard worden tijdens de periode van vier weken om toevallige vertragingen bij het terugbrengen van de pen in de koelkast te dekken.

Afhankelijk van uw dosis is het mogelijk dat u naalden en reinigingsdoekjes overhoudt. Gooi die op geschikte wijze en veilig weg.

Gebruik Viraferon niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Gebruik Viraferon niet als u veranderingen aan het uitzicht van Viraferon bemerkt.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Viraferon

- Het werkzaam bestanddeel is recombinant interferon-alfa-2b, 60 miljoen IE/pen
- De andere bestanddelen zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Viraferon er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Viraferon is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen patroon.

De pen is ontworpen om een inhoud van 60 miljoen IE te leveren in doses gaande van 5 tot 20 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

Viraferon is beschikbaar in drie verschillende verpakkingsgroottes:

Viraferon, 60 miljoen IE/pen, oplossing voor injectie:

- Verpakking van 1 pen, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 2 pennen, 24 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 8 pennen, 96 injectienaalden en 96 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SP Europe

Stallestraat 73

B-1180 Brussel

België

Fabrikant

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73

B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73

B-1180 Bruxelles/Brüssel

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

BG-София 1504

Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest

Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25

CZ-110 00 Praha 1

Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street

MT-VLT02 Valletta

Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2

DK-2750 Ballerup

Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4

NL-3542 DN Utrecht

Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27

D-81737 München

Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398

N-1326 Lysaker

Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Österreich

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
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

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

HOE VIRAFERON ZELF TOE TE DIENEN

De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Viraferon zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u zichzelf injecteert met Viraferon. Injecteert u zichzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

Vorbereiding

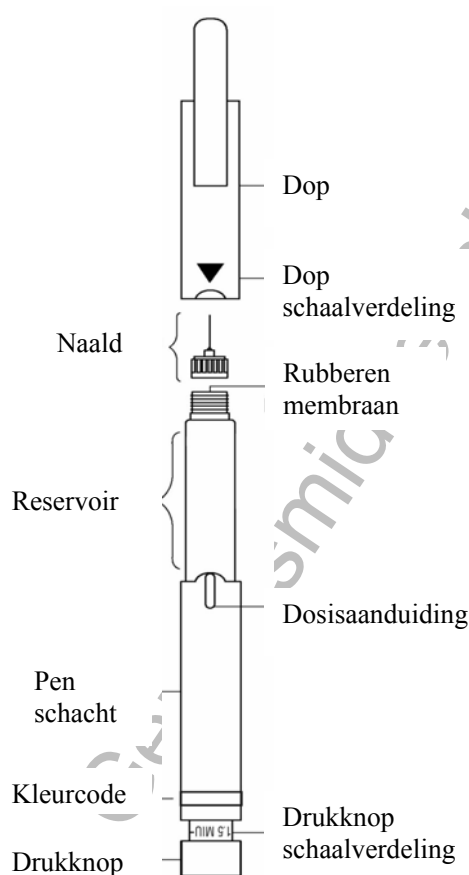
Verzamel de noodzakelijke voorwerpen voor u begint:

- een Viraferon multi-dosis pen;
- een naald voor subcutane injectie (geleverd in de verpakking);
- een reinigingsdoekje.

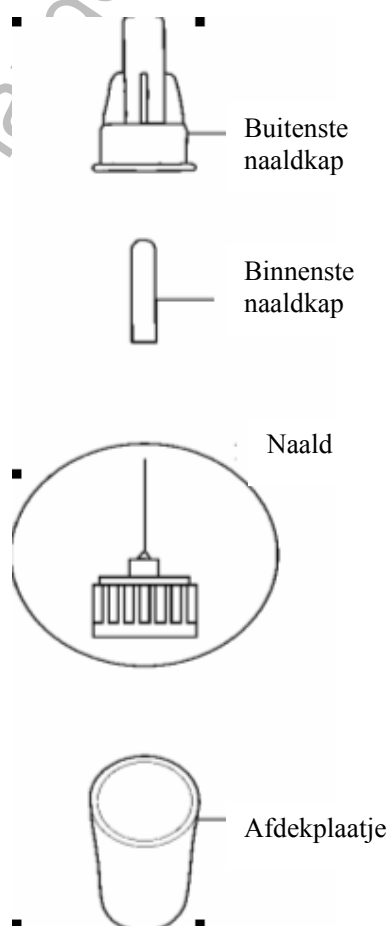
Was uw handen zorgvuldig. Gebruik de injectienaalden die in de verpakking zitten alleen voor Viraferon. Gebruik een nieuwe injectienaald voor elke dosis. Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is op het moment van de injectie.

Figuren A en B tonen u al de verschillende onderdelen van de pen en de injectienaald. De belangrijkste onderdelen zijn de volgende:

- De schaalverdeling op de drukknop vermeldt welke dosis is ingesteld.
- De kleurcodestreep roze en de drukknop bevinden zich aan de onderzijde van de pen als deze met de dop naar boven wordt gehouden.
- De pen kan alleen volledig afgesloten worden als de driehoek op de dop overeenkomt met de dosisaanduiding op de schacht.



Figuur A



Figuur B

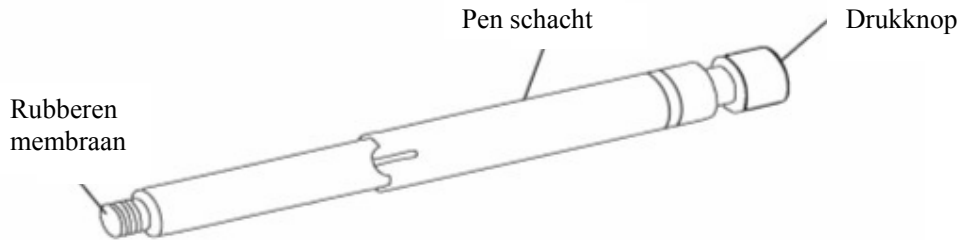
Afmeten van de dosis Viraferon

Haal de pen ongeveer een half uur voor toediening van de dosis uit de koelkast, zodat de oplossing in de pen op kamertemperatuur is wanneer die wordt toegediend.

Wanneer u klaar bent om de injectie toe te dienen, maak dan de pen als volgt klaar:

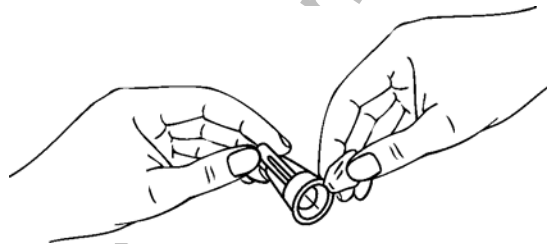
Controleer of Viraferon, oplossing voor injectie, helder en kleurloos is van uitzicht voor gebruik. Niet gebruiken als de oplossing geen helder, uniform uitzicht heeft of als ze deeltjes bevat.

Verwijder de dop van de pen en ontsmet het rubberen membraan (zie Figuur C) met een reinigingsdoekje.



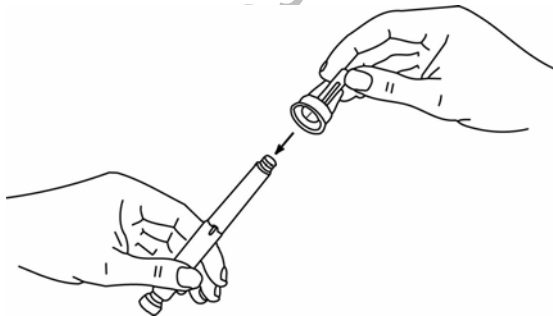
Figuur C

Verwijder het afdekplaatje van de injectienaald. Denk eraan dat het achterste deel van de injectienaald vrijkomt zodra het afdekplaatje verwijderd is (zie Figuur D).

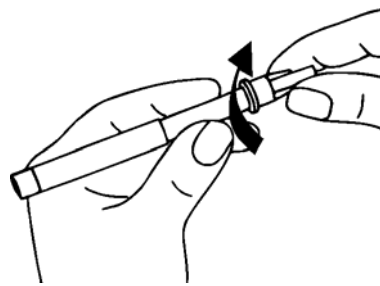


Figuur D

Druk de injectienaald voorzichtig op de pen zoals aangegeven in Figuur E (Merk op dat het achterste deel van de injectienaald het rubberen membraan, dat vooraf ontsmet werd, zal doorprikken). Schroef de injectienaald nu stevig vast op de pen door die te draaien in de richting van de wijzers van de klok (zie Figuur F).

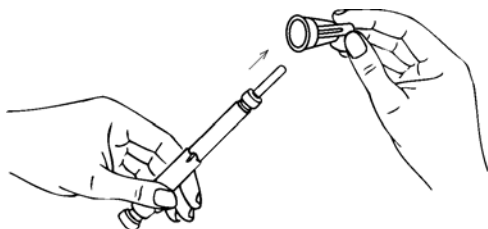


Figuur E

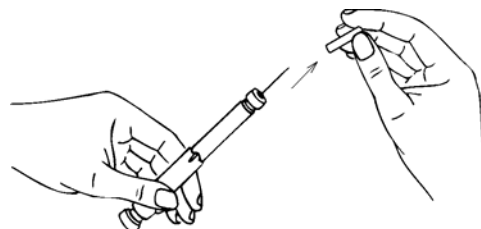


Figuur F

Verwijder eerst de buitenste injectienaaldkap (Figuur G). Verwijder daarna voorzichtig de binnenste injectienaaldkap en houd er rekening mee dat de injectienaald nu vrijkomt (Figuur H). Bewaar de buitenste injectienaaldkap voor later gebruik.



Figuur G

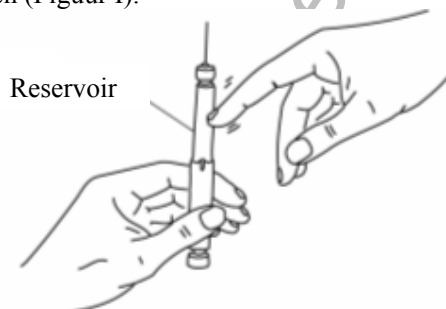


Figuur H

De pen is nu gebruiksklaar. Aangezien zich een kleine hoeveelheid lucht kan ophopen in de injectienaald en het reservoir tijdens de bewaring, bestaat de volgende stap erin de luchtbelletjes te verwijderen. Men noemt dit het uitvoeren van het luchtschot.

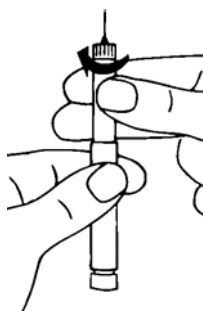
Houd de Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen met de injectienaaldpunt naar boven.

Tik met uw vinger op het reservoir zodat de luchtballen naar de bovenkant van het reservoir, juist onder de injectienaald, opborrelen (Figuur I).



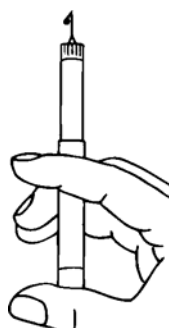
Figuur I

Houd de pen ter hoogte van de schacht vast en draai het reservoir in de richting die aangeduid wordt door de pijl op Figuur J (met de wijzers van de klok mee) tot u een klik voelt.



Figuur J

Houd de pen naar boven gericht, druk de drukknop volledig in en kijk of er een druppel Viraferon, oplossing voor injectie, verschijnt aan de injectienaaldpunt (zie de druppel aan de injectienaaldpunt in Figuur K hieronder).

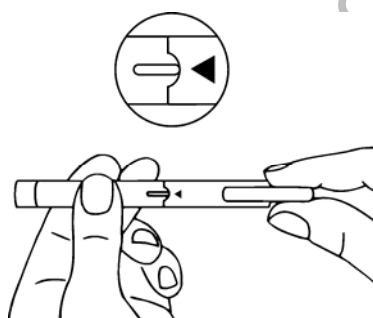


Figuur K

Als u geen druppel ziet, gebruik dan een andere pen en bezorg de defecte pen aan de leverancier terug.

Opmerking: er kan nog wat lucht overblijven in de pen, maar dit is niet belangrijk aangezien u de lucht uit de injectienaald heeft verwijderd en de dosis accuraat zal zijn.

Plaats de dop van de Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen met de 'driehoek' tegenover de dosisaanduiding zoals aangegeven in Figuur L.



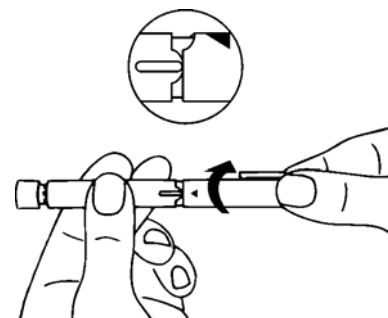
Figuur L

De pen is nu klaar om de dosis in te stellen. Houd bij de volgende fasen de pen in het midden van de schacht vast. Hierdoor kan de drukknop vrij bewegen en wordt de correcte dosisinstelling gegarandeerd.

Om de vereiste dosis in te stellen, moet u de pen met één hand horizontaal vasthouden bij de schacht. Draai met de andere hand de dop met de wijzers van de klok mee, zoals aangeduid met de pijl in Figuur M. U zult vaststellen dat de drukknop omhoog gaat en de ingestelde dosis aanduidt. Om de correcte dosis in te stellen, draait u de dop zoveel keer als aangegeven:

Aantal "draaien" en "klikken"	Overeenkomstige doses (miljoen IE) bij gebruik van Viraferon, oplossing voor injectie, multi-dosis pen 60 miljoen IE/pen:

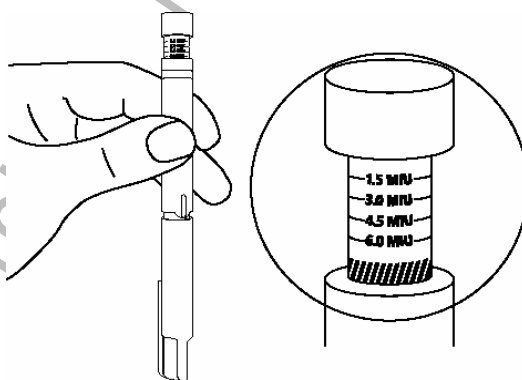
1 volledige draai (5 klikken)	5
6 klikken	6
7 klikken	7
8 klikken	8
9 klikken	9



2 volledige draaien (10 klikken)	10
11 klikken	11
12 klikken	12
13 klikken	13
14 klikken	14
3 volledige draaien (15 klikken)	15
16 klikken	16
17 klikken	17
18 klikken	18
19 klikken	19
4 volledige draaien (20 klikken)*	20

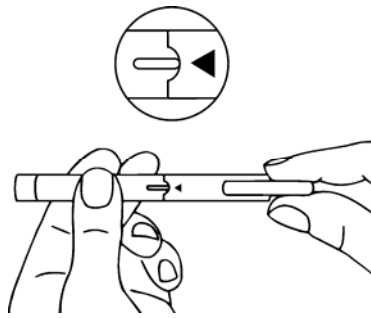
*4 volledige draaien komen overeen met de maximaal toe te dienen dosis in één injectie. De pen is ontworpen om een volume van 60 miljoen IE te leveren in doses gaande van 5 tot 20 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.

De schaalverdeling op de drukknop zal u de ingestelde dosis aanduiden (zie figuur N hieronder). Voor doses die overeenkomen met volledige draaien, moet de schaalverdeling op één lijn staan met de correcte dosisaanduiding. Voor doses die overeenkomen met klikken tussen volledige draaien in, moet de schaalverdeling op één lijn staan tussen de correcte dosisaanduidingen van twee volledige draaien in. U kunt daar controleren of u de correcte dosis heeft ingesteld.



Figuur N

Zorg er na elke volledige draai voor dat de driehoek tegenover de dosisaanduiding staat (zie Figuur O). Als u een verkeerde dosis heeft ingesteld, draai dan de dop zo ver mogelijk terug (tegen de wijzers van de klok in) tot de drukknop terug op zijn oorspronkelijke plaats zit en begin daarna opnieuw. Zodra de correcte dosis is ingesteld, bent u klaar om de injectie toe te dienen.



Figuur O

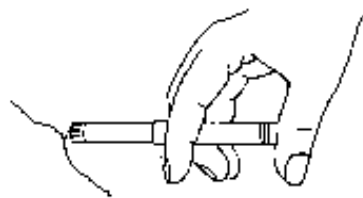
Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om deze plaats te gebruiken), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie. Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is.

Neem met één hand een huidplooi vast. Neem met uw andere hand de pen en houd deze vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van ongeveer 45° in de huidplooi die u vasthoudt.

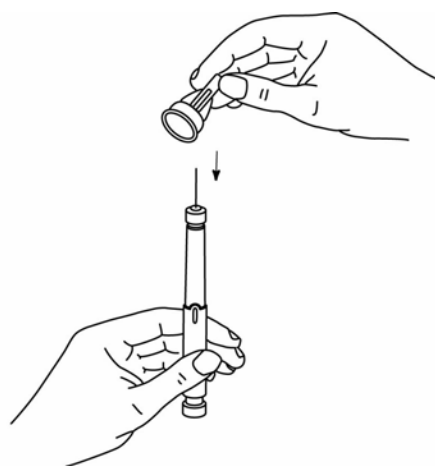
Druk de drukknop dan volledig in (zie Figuur P).



Figuur P

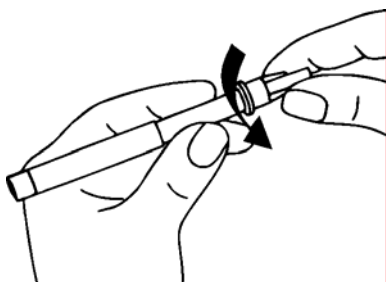
Houd de drukknop ingedruwd, laat de injectienaald gedurende enkele seconden ter plaatse zitten zodat Viraferon, oplossing voor injectie, zich onder de huid kan verspreiden en verwijder die daarna.

Plaats voorzichtig de buitenste injectienaaldkap terug (zie Figuur Q).

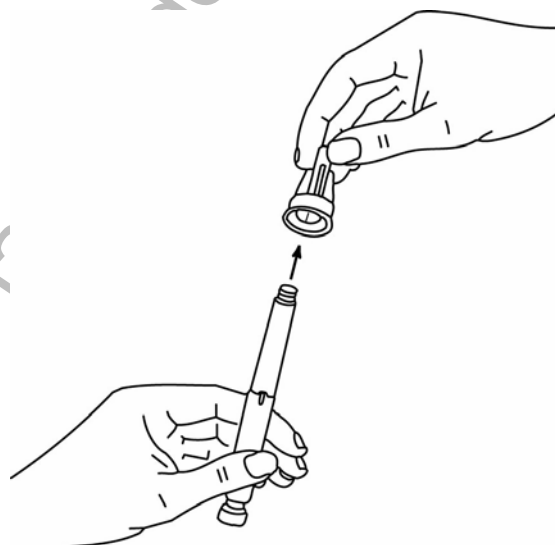


Figuur Q

Schroef de injectienaaldset volledig los door tegen de wijzers van de klok in te draaien, zoals aangegeven in Figuur R. Verwijder die daarna zorgvuldig van de pen en gooi de afgedekte injectienaald weg (zie Figuur S).

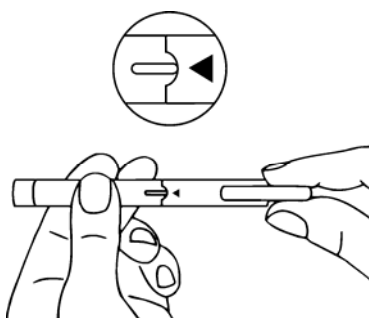


Figuur R



Figuur S

Plaats de dop van de pen opnieuw met de driehoek tegenover de dosisaanduiding, zoals aangeduid in Figuur T. Leg de pen vervolgens terug in de koelkast.



Figuur T