

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 50 micrograme măsurat pe proteină ca bază.
După reconstituire conform recomandării fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 50 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 80 micrograme măsurat pe proteină ca bază.
După reconstituire conform recomandării fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 80 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 100 micrograme măsurat pe proteină ca bază.
După reconstituire conform recomandării fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 100 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 120 micrograme măsurat pe proteină ca bază.
După reconstituire conform recomandării fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 120 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 150 micrograme măsurat pe proteină ca bază.
După reconstituire conform recomandării fiecare flacon conține peginterferon alfa-2b 150 micrograme/0,5 ml.

Substanța activă este un conjugat covalent de interferon alfa-2b recombinant* cu monometoxipolietylenglicol. Potența acestui produs nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică (vezi pct. 5.1).

*produs prin tehnologie cu ADN în celule de *E. coli* care conțin o plasmidă hibridă modificată genetic care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocite umane.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține zahăr 40 mg per 0,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere albă.

Solvent limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți (terapie triplă)

ViraferonPeg în asociere cu ribavirină și boceprevir (terapie triplă) este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice C (HCC) cauzată de genotipul viral 1 la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu afecțiune hepatică compensată, care nu au fost tratați anterior sau care nu au răspuns la tratamentul anterior (vezi pct 5.1).

Vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru ribavirină și boceprevir atunci când ViraferonPeg va fi administrat în asociere cu aceste medicamente.

Adulți (terapie dublă și monoterapie)

ViraferonPeg este indicat pentru tratamentul pacienților adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu HCC, care sunt pozitivi pentru ARN-ul virusului hepatitic C (ARN-VHC), incluzând pacienții cu ciroză compensată și/sau cu infecție concomitentă cu HIV, stabili din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4).

ViraferonPeg în asociere cu ribavirină (terapie dublă) este indicat pentru tratamentul HCC la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior, inclusiv pacienții cu infecție concomitentă cu HIV, stabili din punct de vedere clinic, cât și la pacienții adulți care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferon alfa (pegilat sau non-pegilat) și ribavirină în asociere sau în urma monoterapiei cu interferon alfa (vezi pct. 5.1).

Monoterapia cu interferon, inclusiv ViraferonPeg, este indicată în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru ribavirină atunci când ViraferonPeg se administrează în asociere cu ribavirină.

Copii și adolescenți (terapie dublă)

ViraferonPeg este indicat în asociere cu ribavirină în tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenților cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC pozitiv.

Când este luată decizia de a nu începe la tratament până la vârsta adultă, este important să fie luat în considerare faptul că terapia în asociere a indus o inhibare a creșterii care poate fi ireversibilă la unii pacienți. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru ribavirină capsule și soluție orală, atunci când ViraferonPeg se administrează în asociere cu ribavirină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie instituit și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu hepatită C.

Doze

ViraferonPeg trebuie administrat săptămânal, sub formă de injecție subcutanată. Doza administrată la adulți se stabilește în funcție de utilizarea sa în terapie asociată (terapie dublă sau terapie triplă) sau în monoterapie.

ViraferonPeg în terapie asociată (terapie dublă sau terapie triplă)

Terapie dublă (ViraferonPeg cu ribavirină): se aplică tuturor adulților și copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste.

Terapie triplă (ViraferonPeg cu ribavirină și boceprevir): se aplică pacienților adulți cu HCC genotip 1.

Adulți - Doza care trebuie administrată

ViraferonPeg 1,5 micrograme/kg și săptămână în asociere cu ribavirină capsule.

Doza recomandată 1,5 µg/kg ViraferonPeg, utilizat în asociere cu ribavirină, poate fi stabilită pe categorii de greutate în funcție de concentrațiile de ViraferonPeg, conform **Tabelului 1**. Ribavirină capsule se administrează oral în două doze zilnice, împreună cu alimente (dimineața și seara).

Tabel 1 Dozele în tratamentul asociat*

Greutate (kg)	ViraferonPeg		Ribavirină Capsule	
	Concentrație de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrare o dată pe săptămână (ml)	Doza zilnică totală de ribavirină (mg)	Număr de capsule (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86 -105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 dimineața, 2 seara

b: 2 dimineața, 3 seara

c: 3 dimineața, 3 seara

d: 3 dimineața, 4 seara

* A se consulta RCP-ul pentru boceprevir pentru detaliile despre doza de boceprevir care trebuie administrată în terapia triplă.

Adulți - Durata tratamentului - Pacienți ne-tratați anterior

Terapie triplă: A se consulta RCP-ul pentru boceprevir.

Terapie dublă: Predictibilitatea răspunsului virologic susținut - La pacienții infectați cu genotipul 1 viral la care nu s-au obținut valori nedetectabile ale ARN-VHC sau au prezentat răspuns virologic adecvat la săptămâna 4 sau 12, este puțin probabil să apară un răspuns virologic susținut și trebuie evaluați pentru întreruperea tratamentului (vezi și pct. 5.1).

- Genotip 1:
 - La pacienții care prezintă valori nedetectabile ale ARN-VHC la săptămâna 12, tratamentul trebuie continuat o perioadă de încă nouă luni (adică, în total 48 săptămâni).
 - Pacienții cu o scădere detectabilă dar ≥ 2 log a valorilor ARN-VHC comparativ cu valorile de bază la săptămâna 12 de tratament, vor fi reevaluați la săptămâna 24 și, dacă ARN-VHC este nedetectabil, trebuie să continue tratamentul complet (adică un total de 48 de săptămâni). Totuși, dacă ARN-VHC este încă detectabil la săptămâna 24, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
 - În subgrupul de pacienți infectați cu genotipul 1 și cu încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml), care devin ARN-VHC negativi la săptămâna 4 de tratament și rămân ARN-VHC negativi la 24 săptămâni, tratamentul poate fi întrerupt după aceste 24 săptămâni de tratament sau se poate continua pentru încă 24 săptămâni (adică, în total 48 săptămâni de tratament). Totuși, o durată totală de tratament de 24 săptămâni poate fi asociată cu un risc crescut de recădere față de un tratament cu durata de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1).
- Genotipurile 2 sau 3:

Se recomandă ca toți pacienții să fie tratați cu terapie dublă timp de 24 săptămâni, cu excepția pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV, care trebuie să urmeze tratamentul, timp de 48 săptămâni.

- Genotip 4:
În general, pacienții infectați cu genotipul 4 sunt considerați mai greu de tratat, iar datele clinice limitate (n=66) arată că aceștia ar fi compatibili cu aceeași durată a tratamentului cu terapie dublă ca și pentru genotipul 1.

Adulți - Durata tratamentului - Infecția concomitentă VHC/HIV

Terapie dublă: Durata tratamentului recomandată în cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV este de 48 de săptămâni cu terapie dublă, indiferent de genotip.

Predictibilitatea răspunsului și lipsei de răspuns în infecția concomitentă VHC/HIV - Răspunsul viral precoce până în săptămâna 12, definit ca înregistrarea unei scăderi cu 2 log a încărcăturii virale sau ca niveluri nedetectabile de ARN-VHC, s-a demonstrat a fi predictiv pentru un răspuns susținut la tratament. Valoarea predictivă negativă pentru răspunsul susținut al pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină a fost de 99% (67/68; Studiul 1) (vezi pct. 5.1). O valoare predictivă pozitivă de 50% (52/104; Studiul 1) a fost observată pentru pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV la care s-a administrat terapie dublă.

Adulți - Durata tratamentului – Reinițierea tratamentului

Terapie triplă: A se consulta RCP-ul pentru boceprevir.

Terapie dublă: Predictibilitatea răspunsului virologic susținut - Toți pacienții, indiferent de genotip, care au avut o valoare serică a ARN-VHC sub limita inferioară de detecție în săptămâna 12, trebuie să urmeze 48 de săptămâni de terapie dublă. Pacienții retratați care nu au obținut răspunsul virologic la săptămâna 12 (adică ARN-VHC sub limita de detecție), este puțin probabil să obțină un răspuns virologic susținut după 48 de săptămâni de tratament (vezi și pct. 5.1).

Nu a fost studiată reluarea tratamentului cu interferon alfa-2b pegilat în asociere cu ribavirină pentru o perioadă mai mare de 48 de săptămâni la pacienți infectați cu genotip 1, care nu au răspuns anterior la tratament.

Copii și adolescenți (doar terapie dublă) - Doza care trebuie administrată

Doza la pacienții copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți se calculează pe baza ariei suprafeței corporale pentru ViraferonPeg și pe baza greutății corporale pentru ribavirină. Doza recomandată de ViraferonPeg este de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână, administrată subcutanat, în asociere cu ribavirină 15 mg/kg și zi administrată oral, în două prize separate, împreună cu alimente (dimineața și seara).

Copii și adolescenți (doar terapie dublă) - Durata tratamentului

- Genotip 1:
Durata recomandată a tratamentului cu terapie dublă este de 1 an. Prin extrapolarea datelor clinice referitoare la tratamentul în asociere cu interferon standard la copii și adolescenți (valoare predictivă negativă 96% pentru interferon alfa-2b/ribavirină), este foarte puțin probabil ca la pacienții la care nu se obține răspuns virologic la 12 săptămâni să se înregistreze răspuns virologic susținut. Ca urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu asocierea ViraferonPeg/ribavirină la copii și adolescenți, dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24.
- Genotip 2 sau 3:
Durata recomandată a tratamentului cu terapie dublă este de 24 săptămâni.
- Genotip 4:
În studiul clinic cu ViraferonPeg/ribavirină au fost tratați doar 5 copii și adolescenți cu genotipul 4. Durata recomandată a tratamentului cu terapie dublă este de 1 an. Este recomandată întreruperea tratamentului cu asocierea ViraferonPeg/ribavirină la copii și adolescenți, dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24.

ViraferonPeg administrat în monoterapie – Adulți

Doza care trebuie administrată

La administrarea în monoterapie, doza de ViraferonPeg este de 0,5 sau 1,0 µg/kg și săptămână. Cea mai mică concentrație de ViraferonPeg disponibilă este 50 µg/0,5 ml; de aceea, pentru pacienții cărora li s-a prescris 0,5 µg/kg și săptămână, dozele trebuie ajustate la volum, după cum se arată în **Tabelul 2**. Pentru doza de 1,0 µg/kg, se pot face modificări de volum similare sau se pot utiliza concentrații alternative, după cum se arată în **Tabelul 2**. Monoterapia cu ViraferonPeg nu a fost studiată la pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV.

Tabel 2 Dozele în monoterapie

Greutate (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Concentrație de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrare o dată pe săptămână (ml)	Concentrație de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrare o dată pe săptămână (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Doza minimă furnizată de stiloul injector (pen) este 0,2 ml.

* Trebuie utilizat flaconul.

** Pentru pacienți > 120 kg, doza de ViraferonPeg se calculează pe baza greutății individuale a pacientului. Este posibil să fie necesare doze variate de ViraferonPeg incluzând asocieri de concentrații și volume.

Durata tratamentului

Pentru pacienții care prezintă răspuns virologic în săptămâna 12, tratamentul trebuie continuat încă cel puțin trei luni (adică în total șase luni). Decizia de a prelungi tratamentul până la un an trebuie să se bazeze pe factorii prognostici (de exemplu genotip, vârsta > 40 ani, sex masculin, fibroză în punți).

Modificări ale dozelor la toți pacienții (monoterapie și terapie asociată)

Dacă în timpul tratamentului cu ViraferonPeg administrat în monoterapie sau terapie asociată, apar reacții adverse severe sau se constată modificări ale rezultatelor testelor de laborator, dozele de ViraferonPeg și/sau ribavirina trebuie modificate după caz, până la ameliorarea acestor reacții adverse. Nu este recomandată scăderea dozei de boceprevir. Nu trebuie administrat boceprevir în absența ViraferonPegului și a ribavirinei. Deoarece complianța poate fi importantă pentru rezultatul tratamentului, doza de ViraferonPeg și ribavirină trebuie menținută pe cât posibil cât mai aproape de doza standard recomandată. În studiile clinice, au fost elaborate instrucțiuni pentru modificarea dozelor.

Instrucțiuni de reducere a dozelor în tratamentul asociat

Tabel 2a Instrucțiuni de modificare a dozelor în tratamentul asociat pe baza parametrilor de laborator

Rezultatele testelor de laborator	Se reduce numai doza zilnică de ribavirină (vezi nota 1) dacă:	Se reduce numai doza de ViraferonPeg (vezi nota 2) dacă:	Se întrerupe tratamentul asociat dacă:
Hemoglobină	$\geq 8,5$ g/dl și < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Adulți: Hemoglobină la pacienții cu istoric de afecțiune cardiacă stabilă Copii și adolescenți: nu este aplicabil	se înregistrează o scădere ≥ 2 g/dl a hemoglobinei în cursul oricărei perioade de 4 săptămâni din timpul tratamentului (reducere permanentă a dozelor)		< 12 g/dl după patru săptămâni de la reducerea dozei
Leucocite	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofile	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ și $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocite	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ și $< 50 \times 10^9/l$ (adulți) $\geq 50 \times 10^9/l$ și $< 75 \times 10^9/l$ (copii și adolescenți)	$< 25 \times 10^9/l$ (adulți) $< 50 \times 10^9/l$ (copii și adolescenți)
Bilirubină directă	-	-	$2,5 \times \text{LSN}^*$
Bilirubină indirectă	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (timp de > 4 săptămâni)
Creatinină serică	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Clearance creatinină	-	-	Întrerupeți administrarea de ribavirină dacă $\text{ClCr} < 50$ ml/min
Alanin aminotransferază (ALT) sau Aspartat aminotransferază (AST)	-	-	2 x valoarea inițială și $> 10 \times \text{LSN}^*$ 2 x valoarea inițială și $> 10 \times \text{LSN}^*$

* Limita superioară a valorilor normale

Nota 1: la pacienții adulți, prima reducere a dozei de ribavirină este de 200 mg pe zi (cu excepția pacienților tratați cu 1400 mg pe zi, la care reducerea dozei trebuie să se efectueze cu 400 mg pe zi). Dacă este necesar, o a 2-a reducere a dozei va fi de încă 200 mg pe zi. La pacienții la care doza de ribavirină este redusă la 600 mg zilnic, se va administra o capsulă de 200 mg dimineața și două capsule de 200 mg seara.

La copii și adolescenți, prima reducere a dozei de ribavirină este la 12 mg/kg și zi, a doua reducere a dozei de ribavirină este la 8 mg/kg și zi.

Nota 2: la pacienții adulți, prima reducere a dozei de ViraferonPeg este la 1 $\mu\text{g/kg}$ și săptămână. Dacă este necesar, o a 2-a reducere a dozei de ViraferonPeg este la 0,5 $\mu\text{g/kg}$ și săptămână. Pentru pacienții tratați doar cu ViraferonPeg: pentru a reduce doza, consultați ghidul referitor la reducerea dozelor în monoterapie.

La copii și adolescenți, prima reducere a dozei de ViraferonPeg este la 40 $\mu\text{g/m}^2$ și săptămână, a doua reducere a dozei de ViraferonPeg este la 20 $\mu\text{g/m}^2$ și săptămână.

Reducerea dozei de ViraferonPeg la adulți se poate face prin reducerea volumului recomandat sau utilizând o concentrație mai mică, așa cum este prezentat în **Tabelul 2b**. Reducerea dozei de

ViraferonPeg la copii și adolescenți este realizată prin modificarea dozei recomandate în cadrul unui proces în două etape, de la doza inițială de start de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână la 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână, apoi la 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână, dacă este necesar.

Tabel 2b Scăderea în două etape a dozei de ViraferonPeg în tratamentul asociat la adulți

Prima reducere a dozei la ViraferonPeg 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$				A doua reducere a dozei la ViraferonPeg 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$			
Greutatea corporală (kg)	Concentrația de ViraferonPeg ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Cantitatea de Viraferon Peg pentru administrare (μg)	Volumul de Viraferon Peg pentru administrare (ml)	Greutatea corporală (kg)	Concentrația de ViraferonPeg ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Cantitatea de Viraferon Peg pentru administrare (μg)	Volumul de Viraferon Peg pentru administrare (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Instrucțiuni de reducere a dozelor de ViraferonPeg administrat în monoterapie la adulți

Instrucțiunile de modificare a dozelor la pacienții adulți la care se administrează ViraferonPeg în monoterapie sunt prezentate în **Tabelul 3a**.

Tabel 3a Instrucțiuni de modificare a dozelor de ViraferonPeg administrat în monoterapie la adulți, pe baza parametrilor de laborator

Rezultatele testelor de laborator	Se reduce la jumătate doza de ViraferonPeg dacă:	Se întrerupe terapia cu ViraferonPeg dacă:
Neutrofile	$\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ și $< 0,75 \times 10^9/\text{l}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{l}$
Trombocite	$\geq 25 \times 10^9/\text{l}$ și $< 50 \times 10^9/\text{l}$	$< 25 \times 10^9/\text{l}$

La pacienții adulți la care se administrează ViraferonPeg 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în monoterapie, reducerea dozei se poate realiza prin reducerea volumului recomandat cu jumătate, așa cum este prezentat în **Tabelul 3b**.

Tabel 3b Reducerea dozei de ViraferonPeg (0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) în regimul de monoterapie cu 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ la adulți

Greutatea corporală (kg)	Concentrația de ViraferonPeg ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Cantitatea de ViraferonPeg pentru administrare (μg)	Volumul de ViraferonPeg pentru administrare (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2

Greutatea corporală (kg)	Concentrația de ViraferonPeg (μg/0,5 ml)	Cantitatea de ViraferonPeg pentru administrare (μg)	Volumul de ViraferonPeg pentru administrare (ml)
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Doza minimă furnizată de stiloul injector (pen) este 0,2 ml.

* Trebuie utilizat flaconul.

** Pentru pacienți > 120 kg, doza de ViraferonPeg se calculează pe baza greutății individuale a pacientului. Este posibil să fie necesare doze variate de ViraferonPeg incluzând asocieri de concentrații și volume.

La pacienții adulți la care se administrează ViraferonPeg 1,0 μg/kg în monoterapie, reducerea dozei poate fi realizată prin scăderea volumului cu jumătate sau utilizând o concentrație mai mică, așa cum este prezentat în **Tabelul 3c**.

Tabel 3c Reducerea dozei de ViraferonPeg (0,5 μg/kg) în regimul de monoterapie cu 1,0 μg/kg la adulți

Greutate (kg)	Concentrație de ViraferonPeg (μg/0,5 ml)	Cantitatea de ViraferonPeg pentru administrare (μg)	Volumul de ViraferonPeg pentru administrare (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Doza minimă furnizată de stiloul injector (pen) este 0,2 ml.

* Trebuie utilizat flaconul.

** Pentru pacienți > 120 kg, doza de ViraferonPeg se calculează pe baza greutății individuale a pacientului. Este posibil să fie necesare doze variate de ViraferonPeg incluzând asocieri de concentrații și volume.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Monoterapie

ViraferonPeg trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min.), doza inițială de ViraferonPeg trebuie scăzută cu 25%. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min.), doza inițială de ViraferonPeg trebuie scăzută cu 50%. Nu există date disponibile privind utilizarea ViraferonPeg la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min. (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență renală severă, inclusiv cei hemodializați, trebuie monitorizați cu atenție. Dacă funcția renală se alterează pe durata tratamentului, tratamentul cu ViraferonPeg trebuie întrerupt.

Tratamentul asociat

Pacienții cu clearance al creatininei < 50 ml/minut nu trebuie tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină (vezi RCP pentru ribavirină). Atunci când este administrat în terapie asociată, pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu mai multă atenție în ceea ce privește apariția anemiei.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu ViraferonPeg nu au fost evaluate la pacienții cu disfuncție hepatică severă, de aceea ViraferonPeg nu trebuie utilizat la acești pacienți.

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Pentru ViraferonPeg nu există modificări farmacocinetice aparente determinate de vârsta pacienților. Datele obținute la pacienții vârstnici cărora li s-a administrat o singură doză de ViraferonPeg nu sugerează necesitatea modificării dozei de ViraferonPeg în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

ViraferonPeg poate fi utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de cel puțin 3 ani și adolescenți.

Mod de administrare

ViraferonPeg trebuie administrat ca o injecție subcutanată. Pentru instrucțiuni privind manipularea vezi pct. 6.6. Pacienții își pot injecta singuri ViraferonPeg dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare interferon sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Istoric de afecțiune cardiacă preexistentă severă, inclusiv afecțiune cardiacă netașurată sau necontrolată, în ultimele șase luni (vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni medicale severe debilitante;
- Hepatită autoimună sau istoric de boală autoimună;
- Disfuncție hepatică severă sau ciroză hepatică decompensată;
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin terapie convențională;
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC);
- În cazul pacienților cu VHC/HIV cu ciroză și un scor Child-Pugh ≥ 6 .
- Administrarea asociată de ViraferonPeg și telbivudina.

Copii și adolescenți

- Afecțiuni psihice severe, în prezent sau în antecedente, îndeosebi depresie severă, idei suicidare sau tentativă de suicid.

Terapie asociată

A se citi și RCP-urile pentru ribavirină și boceprevir în cazul în care ViraferonPeg va fi administrat în terapie asociată la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice și ale Sistemului Nervos Central (SNC)

În cursul administrării ViraferonPeg și chiar după întreruperea tratamentului, mai ales în perioada de urmărire de 6 luni la unii pacienți s-au observat reacții adverse severe la nivelul SNC, în special depresie, idei de suicidare și tentativă de suicid. Alte reacții adverse la nivelul SNC, manifestate prin comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora, cum ar fi ideile de omucidere), tulburări bipolare, furie, stare de confuzie sau alte tipuri de alterare a statusului mintal au fost observate la pacienți cărora li s-au administrat interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se putea observa orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere severitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele psihice persistă sau se agravează sau se semnalează idei de suicidare sau de omucidere, se întrerupe administrarea ViraferonPeg, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienții cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente

Dacă tratamentul cu peginterferon alfa-2b este considerat necesar la pacienții adulți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente, acesta trebuie inițiat numai după ce au fost asigurate un diagnostic individualizat corespunzător și un control terapeutic al tulburării psihice.

- Utilizarea ViraferonPeg la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3). La copiii și adolescenții tratați cu interferon alfa-2b în asociere cu ribavirină, au fost raportate mai frecvent idei suicidare și tentative de suicid comparativ cu pacienții

adulți (2,4% comparativ cu 1%) în timpul tratamentului și în perioada de 6 luni după tratament. Ca și la pacienții adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență).

Pacienți care utilizează/consumă abuziv o substanță

Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool, cannabis etc.) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau exacerbară tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți)

În timpul terapiei care durează până la 48 de săptămâni, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibare a creșterii. Datele pe termen lung disponibile la copiii tratați prin terapie combinată cu interferon pegilat/ribavirină indică o scădere substanțială a creșterii. Treizeci și doi la sută (30/94) dintre pacienți au demonstrat o scădere a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei > 15 percentile la 5 ani după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Evaluarea raportului beneficiu/risc la copii în funcție de fiecare caz în parte

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1).

- Este important de luat în considerare faptul că tratamentul asociat induce o inhibare a creșterii care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți.
- Riscul trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii la copil, cum sunt datele evidente de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiunile concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (genotipul VHC și încărcarea virală).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Deși datele sunt limitate, nu au fost observate efecte pe termen lung asupra maturizării sexuale pe parcursul studiului observațional de urmărire cu durată de 5 ani.

Cazuri semnificative de oboseală și comă, inclusiv de encefalopatie, au fost observate la unii pacienți, mai ales vârstnici, tratați cu doze mai mari pentru afecțiuni oncologice. Deși aceste reacții sunt în general reversibile, la câțiva pacienți remiterea completă a acestora a necesitat până la 3 săptămâni. Foarte rar, au apărut convulsii după administrarea unor doze mari de interferon alfa.

Tuturor pacienților cu hepatită cronică C participanți la studiile selectate li s-a efectuat o puncție hepatică înainte de includere, dar în anumite cazuri (de exemplu pacienți cu genotip 2 și 3), tratamentul poate fi posibil fără confirmare histologică. Trebuie consultate schemele actuale de tratament în vederea necesității efectuării unei puncții hepatice înainte de începerea tratamentului.

Hipersensibilitate acută

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie) s-au observat rar în timpul tratamentului cu interferon alfa-2b. Dacă în timpul tratamentului cu ViraferonPeg apare o astfel de reacție, tratamentul trebuie întrerupt și instituită imediat terapie medicală corespunzătoare. Erupțiile cutanate tranzitorii nu necesită întreruperea tratamentului.

Aparat cardiovascular

La fel ca în cazul interferonului alfa-2b, pacienții adulți cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente tratați cu ViraferonPeg, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înainte și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu ViraferonPeg. Nu sunt disponibile date la copii și adolescenții cu antecedente de boală cardiacă.

Afectare hepatică

ViraferonPeg crește riscul de decompensare hepatică și deces la pacienții cu ciroză hepatică. La fel ca în cazul tuturor tipurilor de interferon, tratamentul cu ViraferonPeg trebuie întrerupt la pacienții la care se semnalează prelungirea markerilor coagulării, ceea ce poate indica decompensarea hepatică. Enzimele hepatice și funcția hepatică trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu ciroză hepatică.

Pirexie

Deși febra poate fi asociată sindromului pseudogripal, semnalat în mod frecvent în cursul terapiei cu interferon, trebuie eliminate alte cauze ale febrei persistente.

Hidratare

Pacienților aflați în tratament cu ViraferonPeg trebuie să li se mențină o hidratare adecvată, deoarece la unii pacienți tratați cu interferon alfa s-a observat hipotensiune arterială produsă de depleție lichidiană. Uneori poate fi necesară refacerea necesarului de fluide.

Modificări pulmonare

În rândul pacienților tratați cu interferon alfa, s-au semnalat infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonie, ocazional cu consecințe letale. La orice pacient care prezintă pirexie, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii este necesară radiografia toracică. Dacă radiografia toracică arată infiltrate pulmonare sau dacă există dovezi de insuficiență pulmonară, pacientul va fi monitorizat cu atenție, iar, dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa se va întrerupe. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi pot să determine dispariția reacțiilor adverse pulmonare.

Boli autoimune

În cursul tratamentului cu interferon alfa, a fost semnalată apariția de autoanticorpi sau afecțiuni autoimune. Pacienții predispuși la apariția de afecțiuni autoimune pot prezenta un risc crescut. Pacienții care prezintă semne și simptome compatibile cu afecțiuni autoimune trebuie evaluați cu atenție și trebuie restabilit raportul beneficiu-risc al tratamentului continuu cu interferoni (vezi de asemenea pct. 4.4 Modificări tiroidiene și pct. 4.8).

La pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatorie granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și pielea. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Modificări oculare

Tulburări oftalmologice, incluzând hemoragii retiniene, exsudate retiniene, dezlipire de retină seroasă și ocluzia arterei sau venei retiniene, au fost semnalate rar după tratamentul cu interferoni alfa (vezi pct. 4.8). Toți pacienții trebuie să facă un examen oftalmologic la începutul tratamentului. Orice pacient care acuză simptome oculare, inclusiv pierderea acuității vizuale sau a câmpului vizual, trebuie supus imediat unui examen oftalmologic complet. Este necesară examinarea oftalmologică periodică în cursul tratamentului cu ViraferonPeg la pacienții care prezintă afecțiuni care pot fi asociate cu retinopatia, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ViraferonPeg la pacienții la care apar afecțiuni oculare noi sau agravarea celor existente.

Modificări tiroidiene

Rar, pacienții adulți cărora li se administrează interferon alfa pentru tratarea hepatitei cronice C dezvoltă tulburări tiroidiene, fie hipotiroidie, fie hipertiroidie. Aproximativ 21% din copiii tratați cu tratamentul de asociere ViraferonPeg/ribavirină au prezentat creșteri ale hormonului stimulant tiroidian (TSH). Alți aproximativ 2% au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normale. Înainte de inițierea tratamentului cu ViraferonPeg, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Dacă, în cursul tratamentului, un pacient dezvoltă simptome care evidențiază o posibilă disfuncție tiroidiană, este necesară determinarea valorilor concentrației plasmatice a TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu ViraferonPeg poate fi continuat dacă valorile concentrației plasmatice de TSH pot fi menținute în limite normale ca urmare a administrării unui tratament medicamentos. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Tulburări metabolice

Au fost semnalate cazuri de hipertrigliceridemie și agravarea uneori severă a acesteia. De aceea, se recomandă monitorizarea valorilor concentrațiilor plasmatice de lipide.

Infecție concomitentă HIV/VHC

Toxicitatea mitocondrială și acidoza lactică

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează Terapie Anti-Retrovirală cu Activitate Intensă (TARAI), pot prezenta risc crescut de apariție a acidozei lactice. Adăugarea ViraferonPeg și ribavirinei la TARAI trebuie să se facă cu precauție (vezi RCP pentru ribavirină).

Decompensarea hepatică în cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV cu ciroză avansată

Pacienții cu infecție concomitentă, cu ciroză avansată, cărora li se administrează TARAI pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică sau deces. Tratamentul suplimentar cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acest grup de pacienți. Alți factori inițiali care se pot asocia cu un risc mai mare de decompensare hepatică în cazul pacienților cu infecție concomitentă sunt tratamentul cu didanozină și concentrația serică crescută de bilirubină.

Pacienții cu infecție concomitentă care urmează atât tratament antiretroviral (ARV), cât și tratament antihepatitic, trebuie urmăriți îndeaproape, prin evaluarea scorului Child-Pugh pe durata tratamentului. La pacienții care evoluează către decompensare hepatică, tratamentul antihepatitic trebuie întrerupt imediat iar tratamentul ARV trebuie reevaluat.

Anomalii hematologice la pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV

Pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV care urmează tratament cu peginterferon alfa-2b/ribavirină și TARAI pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anomalii hematologice (cum ar fi neutropenie, trombocitopenie și anemie) în comparație cu pacienții care au doar monoinfecție cu VHC. Deși majoritatea acestor reacții pot fi controlate prin reducerea dozelor, în cazul acestui grup de pacienți trebuie urmat un protocol de urmărire a parametrilor hematologici (vezi pct. 4.2 și mai jos „Investigații de laborator” și pct. 4.8).

Pacienții la care se administrează asocierea terapeutică ViraferonPeg și ribavirină împreună cu zidovudină prezintă un risc crescut de a dezvolta anemie și, prin urmare, utilizarea concomitentă a acestei asocieri cu zidovudină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu număr scăzut de CD4

În cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV, sunt disponibile date limitate (N = 25) în ceea ce privește eficacitatea și siguranța în cazul subiecților cu CD4 sub 200 celule/μl. Se recomandă astfel prudență la administrarea tratamentului în cazul pacienților cu număr scăzut de CD4.

A se consulta și RCP-urile pentru celelalte medicamente antiretrovirale care vor fi administrate în asociere cu terapia anti VHC, pentru stabilirea și gestionarea toxicității specifice fiecărui medicament, cât și a potențialelor suprapuneri ale efectelor toxice ale ViraferonPeg în asociere cu ribavirină.

Infecție concomitentă VHC/VHB

La pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C tratați cu interferon au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B (unele cu consecințe grave). Se pare că frecvența acestei reactivări este scăzută.

Toți pacienții trebuie să fie testați pentru existența hepatitei B înaintea inițierii tratamentului cu interferon pentru hepatită C; ulterior, pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Tulburări dentare și parodontale

Tulburările dentare și parodontale care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat tratament asociat ViraferonPeg și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale în cazul administrării pe termen lung a tratamentului asociat cu ViraferonPeg și ribavirină. Pacienții trebuie să se spele pe dinți de două ori pe zi și să facă examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot să prezinte vărsături. Dacă această reacție apare, pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească bine gura după fiecare episod.

Transplant de organe

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării ViraferonPeg în monoterapie sau în asociere cu ribavirină pentru tratamentul hepatitei C, la pacienții cu transplant hepatic sau de alte organe. Date preliminare arată că tratamentul cu interferon alfa poate fi asociat cu o rată crescută a rejetului de grefă renală. De asemenea, s-a raportat și rejet de grefă hepatică.

Alte modificări

Având în vedere raportările care semnalează agravarea bolii psoriazice preexistente și a sarcoidozei de către interferonul alfa, utilizarea ViraferonPeg la pacienții cu psoriazis sau sarcoidoză se recomandă numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial.

Teste de laborator

Înainte de începerea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuate teste hematologice standard, ale biochimiei sângelui și ale funcției tiroidiene. Valorile bazale considerate acceptabile înainte de începerea tratamentului cu ViraferonPeg sunt:

- | | |
|---|----------------------------------|
| • Trombocite | $\geq 100000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofile | $\geq 1500/\text{mm}^3$ |
| • Valoarea concentrației plasmatice a TSH | trebuie să fie în limite normale |

Testele de laborator se vor efectua în săptămânile 2 și 4 de tratament și, ulterior, periodic, conform indicațiilor clinice. Valorile ARN-VHC trebuie măsurate periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Monoterapie de întreținere pe termen lung

Într-un studiu clinic, în care peginterferon alfa-2b a fost administrat la doza minimă ($0,5 \mu\text{g/kg/săptămână}$), s-a demonstrat că nu prezintă eficacitate când este administrat în monoterapie ca tratament de întreținere pe termen lung (cu o durată medie de 2,5 ani) pentru prevenirea progresiei afecțiunii la pacienții cu ciroză hepatică compensată care nu au răspuns la tratament. Nu s-a observat nici un efect semnificativ statistic la momentul apariției primului eveniment clinic (decompensare hepatică, carcinom hepatocelular, deces și/sau transplant de ficat) comparativ cu absența tratamentului. Prin urmare, nu trebuie administrat ViraferonPeg ca și tratament de întreținere pe termen lung în monoterapie.

Informații importante privind unele componente ale ViraferonPeg

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză – galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 0,7 ml, adică în principiu „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Telbivudină

Un studiu clinic care a investigat administrarea asociată de telbivudină, 600 mg pe zi, cu interferon pegilat alfa-2a, 180 micrograme, administrat subcutanat o dată pe săptămână, indică faptul că această asocieră este corelată cu un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Mecanismul care stă la baza acestor evenimente nu este cunoscut (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5 din RCP-ul medicamentului telbivudină). Mai mult, siguranța și eficacitatea administrării de telbivudină în asocieră cu interferonii în tratamentul hepatitei cronice tip B nu au fost demonstrate. Prin urmare, administrarea asociată de ViraferonPeg și telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Metadonă

La pacienții cu hepatită cronică C netratați anterior cu peginterferon alfa-2b și care erau în tratament de întreținere cu doză stabilă de metadonă, administrarea suplimentară de ViraferonPeg 1,5 micrograme/kg și săptămână, subcutanat timp de 4 săptămâni, a crescut ASC a R-metadonei cu aproximativ 15% (Î 95% pentru raportul estimativ al ASC 103 – 128%). Semnificația clinică a acestei constatări este necunoscută; cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de accentuare a efectului sedativ, cât și pentru depresia respiratorie. Riscul de prelungire a intervalului QTc trebuie luat în considerare în special la pacienții cărora li se administrează o doză mare de metadonă.

Efectul peginterferon alfa-2b asupra medicamentelor administrate concomitent

Potențiala interacțiune a peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) cu substraturile enzimelor metabolice a fost evaluată în 3 studii de farmacologie clinică cu doze multiple. În aceste studii, au fost investigate efectele regimurilor terapeutice cu doze multiple ale peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) la subiecți cu hepatită C (1,5 mcg/săptămână) sau la subiecți sănătoși (1 mcg/săptămână sau 3 mcg/săptămână) (**Tabelul 4**). Nu a fost observată o interacțiune farmacodinamică semnificativă clinic între peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) și tolbutamidă, midazolam sau clonidină; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei atunci când peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de izoenzimele CYP2C9, CYP3A4 și N-acetiltransferază. Administrarea concomitentă a peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) cu cafeină sau desipramină a crescut ușor expunerea cafeinei și desipraminei. Atunci când pacienților li se administrează ViraferonPeg concomitent cu medicamente metabolizate de izoenzima CYP1A2 sau izoenzima CYP2D6, este puțin probabil ca nivelul scăderii activității citocromului P 450 să aibă un impact clinic, cu excepția medicamentelor care au o fereastră terapeutică îngustă (**Tabelul 5**).

Tabel 4 Efectul peginterferon alfa-2b asupra medicamentelor administrate concomitent

Medicamentul administrat concomitent	Doza de peginterferon alfa-2b	Populația din studiu	Raportul mediei geometrice (Raportul cu/fără peginterferon alfa-2b)	
			ASC (Î 90%)	C _{max} (Î 90%)
Cafeină (substrat al izoenzimelor CYP1A2)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/săptămână (2 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamidă (substrat CYP2C9)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mcg/kg/săptămână (2 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)

Medicamentul administrat concomitent	Doza de peginterferon alfa-2b	Populația din studiu	Raportul mediei geometrice (Raportul cu/fără peginterferon alfa-2b)	
			ASC (Î 90%)	C _{max} (Î 90%)
Dextrometorfan bromhidrat (substrat al enzimelor CYP2D6 și CYP3A)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramină (substrat al enzimei CYP2D6)	3 mcg/kg/săptămână (2 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (substrat al izoenzimei CYP3A4)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,91, 1,33)
	1 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,53 (1,15, 1,53)
	3 mcg/kg/săptămână (2 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=13)	1,18 (1,06, 1,31)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapsonă (substrat N-acetiltransferază)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Calculat pe baza datelor colectate din urină într-un interval de 48 ore

Calculat pe baza datelor colectate din urină într-un interval de 24 ore

Tabel 5 Precauții pentru administrarea concomitentă (ViraferonPeg trebuie administrat cu atenție atunci când este administrat concomitent cu următoarele medicamente)

Medicamente	Semne, simptome și tratament	Mecanism și factori de risc
Teofilină	Administrarea concomitentă a teofilinei cu medicamentul (ViraferonPeg) poate crește concentrațiile sanguine ale teofilinei. Se recomandă administrarea concomitentă atentă a teofilinei cu medicamentul (ViraferonPeg). Trebuie să se facă referire la prospectul teofilinei în cazul administrării concomitente cu medicamentul (ViraferonPeg)	Metabolizarea teofilinei este suprimată de către acțiunea inhibitoare a medicamentului (ViraferonPeg) asupra izoenzimei CYP1A2.
Tioridazină	Administrarea concomitentă a tioridazinei cu medicamentul (ViraferonPeg) poate crește concentrațiile sanguine ale tioridazinei. Se recomandă administrarea concomitentă atentă a tioridazinei cu medicamentul (ViraferonPeg). Trebuie să se facă referire la prospectul tioridazinei în cazul administrării concomitente cu medicamentul (ViraferonPeg)	Metabolizarea tioridazinei este suprimată de către acțiunea inhibitoare a medicamentului (ViraferonPeg) asupra izoenzimei CYP2D6.
Teofilină, Antipirină, Warfarină	Creșterea concentrațiilor sanguine ale acestor medicamente a fost raportată în cazul administrării concomitente cu alte medicamente care conțin interferon, prin urmare, se recomandă prudență.	Metabolizarea altor medicamente la nivel hepatic poate fi suprimată.

Medicamente	Semne, simptome și tratament	Mecanism și factori de risc
Zidovudină	În cazul administrării concomitente cu alte medicamente care conțin interferon, efectul de supresie asupra funcției măduvei osoase poate fi accentuat și poate să apară agravarea reducerii celulelor din sânge, cum este scăderea numărului de leucocite.	Mecanismul de acțiune este necunoscut, dar se consideră că ambele medicamente au efecte de deprimare a măduvei osoase.
Tratament imunosupresor	În cazul administrării concomitente cu alte medicamente care conțin interferon, efectul tratamentului imunosupresor poate fi scăzut la pacienții cărora li s-a efectuat un transplant (de rinichi, măduvă osoasă, etc.).	Se consideră că pot să apară reacții de respingere a grefei.

Într-un studiu farmacocinetic cu doze multiple, nu s-au observat interacțiuni între ViraferonPeg și ribavirină.

Infecția concomitentă VHC/HIV

Analogi nucleozidici:

Utilizarea analogilor nucleozidici în monoterapie sau în asocieri cu alte nucleozide determină acidoză lactică. Farmacologic, ribavirina stimulează formarea metaboliților osorilați ai nucleozidelor purinice *in vitro*. Această acțiune poate crește riscul de acidoză lactică indusă de analogii nucleozidici purinici (de exemplu: didanozină sau abacavir). Nu se recomandă administrarea concomitentă de ribavirină și didanozină. Au fost raportate cazuri de toxicitate mitocondrială, în special acidoză lactică și pancreatită, uneori letale (vezi RCP-ul pentru ribavirină).

A fost raportată exacerbarea anemiei determinată de ribavirină, atunci când zidovudina face parte din regimul terapeutic al HIV, deși mecanismele exacte rămân încă neelucidate. Utilizarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudina nu este recomandată din cauza unui risc crescut de anemie (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei într-un tratament combinat antiretroviral (TAR), dacă acesta a fost stabilit deja. Acest fapt este important în special în cazul pacienților cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

ViraferonPeg se recomandă la femeile cu potențial fertil numai dacă utilizează mijloace de contracepție eficiente pe durata tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Se impune precauție extremă la pacientele și partenerile pacienților cărora li se administrează ViraferonPeg în asocieri cu ribavirină pentru a evita sarcina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Pacienții de sex masculin sau partenerile lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP-ul pentru ribavirină).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). S-a constatat că interferonul alfa-2b provoacă avort la primat. Un astfel de efect este probabil și pentru ViraferonPeg.

Riscul potențial pentru om este necunoscut. ViraferonPeg se va utiliza în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Ribavirina determină malformații congenitale grave când este administrată în timpul sarcinii; ca urmare, tratamentul cu ribavirină este contraindicat la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele matern. Ca urmare a posibilelor reacții adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă înaintea instituirii tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date disponibile cu privire la efectele potențiale ale tratamentului cu ViraferonPeg asupra fertilității la bărbați sau femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care dezvoltă oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului cu ViraferonPeg trebuie avertizați să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Adulți

Terapie triplă

A se consulta RCP-ul pentru boceprevir.

Terapie dublă și monoterapie

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse legate de tratament raportate în timpul studiilor clinice cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină la adulți, întâlnite la mai mult de jumătate din subiecții studiului, au fost oboseală, cefalee, și reacții la nivelul locului de administrare. Alte reacții adverse raportate la peste 25% dintre subiecți au fost greață, frisoane, insomnie, anemie, febră, mialgii, astenie, durere, alopecie, anorexie, scădere ponderală, depresie, erupție și iritabilitate. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au avut o intensitate ușoară până la moderată și au putut fi tratate fără a fi necesară modificarea dozelor sau întreruperea terapiei. Oboseala, alopecia, pruritul, greața, anorexia, scăderea ponderală, iritabilitatea și insomnia au apărut cu o rată semnificativ mai mică la pacienții tratați cu ViraferonPeg în monoterapie comparativ cu cei tratați cu terapie combinată (vezi **Tabelul 6**).

Lista reacțiilor adverse în funcție de gradul de gravitate

Următoarele reacții adverse asociate tratamentului au fost raportate la adulți în studiile clinice sau în cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu peginterferon alfa-2b, inclusiv monoterapia cu ViraferonPeg sau ViraferonPeg/ribavirină. Aceste reacții sunt prezentate în **Tabelul 6** conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 6 Reacțiile adverse raportate la adulți în studii clinice sau în cursul monitorizării după punerea pe piață la pacienții tratați cu peginterferon alfa-2b, incluzând monoterapia cu ViraferonPeg sau asocierea ViraferonPeg + ribavirină

Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecție virală*, faringită*
Frecvente:	Infecție bacteriană (incluzând sepsis), infecție fungică, gripă, infecții ale tractului respirator superior, bronșită, herpes simplex, sinuzită, otită medie, rinită
Mai puțin frecvente:	Infecții la locul injectării, infecții ale tractului respirator inferior
Cu frecvență necunoscută:	Reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHC/VHB

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie
Frecvente:	Anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie
Foarte rare:	Anemie aplastică
Necunoscute:	Aplazie exclusiv a liniei eritrocitare
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente:	Hipersensibilitate la medicament
Rare:	Sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de hipersensibilitate acută, incluzând angioedem, anafilaxie și reacții anafilactice, incluzând șoc anafilactic, purpură trombocitopenică idiopatică, purpură trombocitopenică trombocică, lupus eritematos sistemic
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism, hipertiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hipocalcemie, hiperuricemie, deshidratare, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente:	Diabet zaharat, hipertrigliceridemie
Rare	Cetoacidoză diabetică
Tulburări psihice	
Foarte frecvente:	Depresie, anxietate*, labilitate emoțională*, tulburări de concentrare, insomnie
Frecvente:	Agresivitate, agitație, furie, alterare a dispoziției, tulburări de comportament, nervozitate, tulburări ale somnului, scădere a libidoului, apatie, vise anormale, plâns
Mai puțin frecvente:	Suicid, tentative de suicid, idei suicidare, psihoză, halucinații, atacuri de panică
Rare:	Boală bipolară
Cu frecvență necunoscută:	Ideație de omucidere, manie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli
Frecvente:	Anemie, afectarea memoriei, sincopă, migrenă, ataxie, confuzie, nevralgie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, hipertonie, somnolență, perturbarea atenției, tremor, disgeuzie
Mai puțin frecvente:	Neuropatie, neuropatie periferică
Rare:	Convulsii
Foarte rare:	Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, encefalopatie
Cu frecvență necunoscută:	Paralizie facială, mononeuropatii
Tulburări oculare	
Frecvente:	Tulburări de vedere, vedere încețoșată, fotofobie, conjunctivită, iritație oculară, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară, xeroftalmie
Mai puțin frecvente:	Exsudate retiniene
Rare:	Pierdere a acuității vizuale sau micșorare a câmpului vizual, hemoragie retiniană, retinopatie, ocluzie a arterei retiniene, ocluzie a venei retiniene, nevrită optică, edem papilar, edem macular
Cu frecvență necunoscută:	Dezlipire de retină seroasă

Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Tulburări/pierderi ale auzului, tinitus, vertij
Mai puțin frecvente	Durere auriculară
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Palpitații, tahicardie
Mai puțin frecvente:	Infarct miocardic
Rare:	Insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatie, aritmii, pericardită
Foarte rare:	Ischemie cardiacă
Cu frecvență necunoscută:	Efuzie pericardică
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, hiperemie facială
Rare:	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Dispnee*, tuse*
Frecvente:	Disfonie, epistaxis, tulburări respiratorii, congestie a tractului respirator, congestie sinusală, congestie nazală, rinoree, creștere a secreției la nivelul căilor aeriene superioare, durere faringo-laringiană
Foarte rare:	Boală pulmonară interstițială
Cu frecvență necunoscută:	Fibroză pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Vărsături*, greață, durere abdominală, diaree, xerostomie*
Frecvente:	Dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, stomatită, ulceratie bucală, glosodinie, sângerare gingivală, constipație, flatulență, hemoroizi, cheilită, distensie abdominală, gingivită, glosită, tulburări ale dinților
Mai puțin frecvente:	Pancreatită, durere la nivelul cavității bucale
Rare:	Colită ischemică
Foarte rare:	Colită ulcerativă
Cu frecvență necunoscută	Pigmentarea limbii
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Hipertrofie hepatică, hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, prurit*, xerodermie*, erupție cutanată tranzitorie*
Frecvente:	Psoriazis, reacție de fotosensibilitate, erupție maculo-papulară, dermatită, erupție eritematoasă, eczemă, transpirații nocturne, hiperhidroză, acnee, furuncule, eritem, urticarie, textură anormală a părului, afecțiuni ale unghiilor
Rare:	Sarcoidoză cutanată
Foarte rare:	Sindrom Stevens Johnson, necroză epidermică toxică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Mialgie, artralgie, durere musculoscheletală
Frecvente:	Artrită, durere lombară, spasme musculare, dureri ale extremităților
Mai puțin frecvente:	Dureri osoase, slăbiciune musculară
Rare:	Rabdomioliză, miozită, artrită reumatoidă
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente, poliurie, anomalii ale urinei
Rare:	Insuficiență renală, alterare a funcției renale
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	Amenoree, mastodinie, menoragie, tulburări menstruale, tulburări ovariene, tulburări vaginale, disfuncție sexuală, prostatită, disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Reacție la locul injectării*, inflamație la locul injectării, oboseală, astenie, iritabilitate, frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, durere
Frecvente:	Durere toracică, disconfort toracic, durere la locul injectării, stare generală de rău, edem facial, edem periferic, stare anormală, sete
Rare:	Necroză la locul injectării
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate

* Aceste reacții adverse au fost frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) în studiile clinice la pacienții tratați cu ViraferonPeg în monoterapie

Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară

Descrierea reacțiilor adverse selectate la adulți

Majoritatea cazurilor de neutropenie și trombocitopenie au fost ușoare (OMS gradele 1 și 2). Au existat câteva cazuri de neutropenie mai severă la pacienții tratați cu doza recomandată de ViraferonPeg în asociere cu ribavirină (OMS gradul 3: 39 din 186 [21%]; și OMS gradul 4: 13 din 186 [7%]).

Într-un studiu clinic, la aproximativ 1,2% din pacienții tratați cu ViraferonPeg și interferon alfa-2b în asociere cu ribavirină au fost raportate în timpul tratamentului evenimente psihice care pun în pericol viața pacienților. Aceste evenimente au inclus ideea de suicidară și tentativă de suicid (vezi pct. 4.4).

Evenimentele adverse cardiovasculare (CDV), mai ales aritmiile, au fost aparent corelate în principal cu afecțiuni CDV preexistente și tratamente anterioare cu agenți cardiotonici (vezi pct. 4.4). La pacienții fără dovezi de afectare cardiacă anterioară a fost raportată aritmia cardiomiopatie care poate fi reversibilă după întreruperea interferonului alfa.

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la începutul tratamentului cu interferon alfa.

Alte afecțiuni oftalmologice rar raportate după interferoni alfa includ retinopatii (inclusiv edem macular), hemoragii retiniene, occluderea arterei sau venei retiniene, exsudate retiniene, pierderea acuității vizuale sau a câmpului vizual, nevrită optică și edem papilar (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu o varietate largă de tulburări autoimune sau mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii inclusiv mononeuropatii și sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (vezi și pct. 4.4).

Pacienți cu infecție concomitentă VHC/HIV

Sumarul profilului de siguranță

În cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV care urmează tratament cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină, alte reacții adverse (care nu au fost raportate în cadrul grupului de pacienți cu mono-infecție) care au fost raportate în studii extinse cu o frecvență $> 5\%$ au fost: candidoza orală (14%), lipodistrofia dobândită (13%), scăderea numărului de limfocite CD4 (8%), reducerea apetitului alimentar (8%), creșterea concentrației gama-glutamyl transferazei (9%), dorsiagii (5%), creșterea concentrației amilazei sanguine (6%), creșterea concentrației acidului lactic în sânge (5%), citoliză hepatică (6%), creșterea concentrației serice a lipazei (6%) și dureri la nivelul membrelor (6%).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitatea mitocondrială

Toxicitatea mitocondrială și acidoza lactică au fost raportate în cazul pacienților HIV-pozitivi la care s-au administrat INRT, în asociere cu ribavirină pentru infecția concomitentă cu VHC (vezi pct. 4.4).

Valori de laborator pentru pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV

Deși efectele toxice hematologice cum ar fi neutropenia, trombocitopenia și anemia au apărut mai frecvent în rândul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV, majoritatea au putut fi controlate prin modificarea dozelor și rar au necesitat o întrerupere prematură a tratamentului (vezi pct. 4.4). Anomaliile hematologice au fost raportate mai frecvent printre pacienții tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină, în comparație cu cei tratați cu interferon alfa-2b în asociere cu ribavirină. În Studiul 1 (vezi pct. 5.1), scăderea numărului absolut de neutrofile sub 500 celule/mm³ a fost observată la 4% (8/194) dintre pacienți și scăderea numărului de trombocite sub 50000 celule/mm³ a fost observată la 4% (8/194) dintre pacienții care au primit ViraferonPeg în asociere cu ribavirină. Anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) a fost raportată la 12% (23/194) dintre pacienții tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină.

Scăderea numărului limfocitelor CD4

Tratamentul cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină a fost asociat cu o scădere a numărului absolut de celule CD4+ în primele 4 săptămâni, fără a fi însoțit și de o scădere a procentului de celule CD4+. Scăderea numărului absolut de celule CD4+ a fost reversibilă în urma reducerii dozelor sau întreruperii tratamentului. Utilizarea ViraferonPeg în asociere cu ribavirină nu a avut un impact negativ observabil asupra controlului viremiei HIV pe perioada tratamentului sau a urmăririi post-tratament. Sunt disponibile date limitate în ce privește siguranța (N = 25) în cazul pacienților cu infecție concomitentă cu număr de celule CD4+ < 200/μl (vezi pct. 4.4).

Vă rugăm să citiți și RCP-urile celorlalte medicamente antiretrovirale care vor fi administrate în asociere cu terapia VHC, pentru stabilirea și gestionarea toxicității specifice fiecărui produs, cât și a potențialelor suprapuneri ale efectelor toxice ale ViraferonPeg în asociere cu ribavirină.

Copii și adolescenți

Sumarul profilului de siguranță

Într-un studiu clinic cu 107 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de la 3 la 17 ani) care au primit tratamentul în asociere ViraferonPeg și ribavirină, au fost necesare modificări ale dozei la 25% dintre pacienți, cel mai frecvent din cauza scăderii în greutate, anemiei și neutropeniei. În general, profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitoare la inhibarea creșterii. În timpul tratamentului în asociere cu ViraferonPeg și ribavirină pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii, care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți (vezi pct. 4.4). Scăderea în greutate și inhibarea creșterii au fost observate foarte frecvent în timpul tratamentului (la terminarea tratamentului, scăderea medie față de valorile inițiale a centilelor pentru greutate și înălțime a fost de 15 centile respectiv 8 centile) și viteza de creștere a fost inhibată (< a 3-a centilă la 70% dintre pacienți).

La terminarea perioadei de urmărire de 24 săptămâni după tratament, scăderea medie față de valorile inițiale a centilelor pentru greutate și înălțime a continuat să existe, cu 3 centile, respectiv, 7 centile și la 20% dintre copii creșterea era în continuare inhibată (viteza de creștere < 3 centile). Nouăzeci și patru din cei 107 copii au fost înrolați în studiul de urmărire pe termen lung cu durată de 5 ani. Efectele asupra creșterii au fost mai scăzute în cazul copiilor tratați timp de 24 săptămâni față de cei tratați timp de 48 săptămâni. Începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, în rândul copiilor tratați timp de 24 sau 48 săptămâni, centila înălțimii corespunzătoare vârstei a scăzut cu 1,3, respectiv 9,0 centile. Douăzeci și patru la sută (11/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și 40% (19/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni au prezentat o scădere a centilei înălțimii corespunzătoare vârstei > 15 începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung comparativ cu centilele inițiale din perioada pre-tratament. La unsprezece la sută (5/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și la 13% (6/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni s-a observat o scădere față de valorile inițiale pre-tratament > 30 a centilei înălțimii corespunzătoare vârstei până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung. Referitor la greutate, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, centilele greutății corespunzătoare vârstei au scăzut cu 1,3 și 5,5 centile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Referitor la IMC, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung,

percentilele IMC-ului corespunzător vârstei au scăzut cu 1,8 și 7,5 percentile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Scăderea valorii medii a percentilei creșterii în înălțime în primul an al perioadei de urmărire pe termen lung a fost mai evidentă la copiii de vârstă prepubertală. Scăderile scorului Z pentru înălțime, greutate și IMC observate în timpul fazei de tratament în comparație cu populația standard nu au revenit în întregime la valorile normale la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung în cazul copiilor tratați timp de 48 săptămâni (vezi pct. 4.4).

În faza de tratament a acestui studiu, cele mai frecvente reacții adverse în toți subiecții au fost febra (80%), cefaleea, (62%), neutropenia (33%), oboseala (30%), anorexia (29%) și eritemul la locul injectării (29%). Numai 1 pacient a întrerupt tratamentul ca urmare a unei reacții adverse (trombocitopenia). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în acest studiu au fost de intensitate ușoară sau moderată. Reacțiile adverse grave au fost raportate la 7% (8/107) din toți pacienții și au inclus durere la locul injectării (1%), durere în extremități (1%), cefalee (1%), neutropenie (1%) și febră (4%). Reacțiile adverse importante ca urmare a tratamentului care au apărut la această populație de pacienți au fost nervozitatea (8%), agresiunea (3%), mânia (2%), depresie/stare depresivă (4%) și hipotiroidismul (3%) și 5 pacienți au fost tratați cu levotiroxină pentru hipotiroidism/valori prescuate ale TSH.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse în legătură cu tratamentul au fost raportate în studiul la copii și adolescenți tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină. Aceste reacții sunt prezentate în Tabelul 5 conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 7 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină

Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții fungice, gripă, herpes oral, otită medie, faringită streptococică, nazofaringită, sinuzită
Mai puțin frecvente:	Pneumonie, ascaridioză, enterobiază, herpes zoster, celulită, infecție a tractului urinar, gastroenterită
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, leucopenie, neutropenie
Frecvente:	Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie, scăderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	
Frecvente:	Ideație suicidară [§] , tentativă de suicid [§] , depresie, agresivitate, labilitate emoțională, furie, agitație, anxietate, afectarea dispoziției psihice, neliniște, nervozitate, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, stare depresivă, tulburări emoționale, teamă, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli
Frecvente:	Disgeuzie, sincopă, tulburări ale atenției, somnolență, somn neodihnitor
Mai puțin frecvente:	Nevralgie, letargie, parestezie, hipoestezie, hiperactivitate psihomotorie, tremor
Tulburări oculare	
Frecvente:	Durere oculară

Mai puțin frecvente:	Hemoragie conjunctivală, prurit ocular, cheratită, vedere încețoșată, fotofobie
Tulburări ale auzului și de echilibru	
Frecvente:	Vertij
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Palpitații, tahicardie
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Eritem facial
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Tuse, epistaxis, durere faringolaringiană
Mai puțin frecvente:	Wheezing, disconfort nazal, rinoree
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Dureri abdominale, dureri abdominale superioare, vărsături, greață
Frecvente:	Diaree, stomatită aftoasă, cheilită, ulceratii orale, disconfort gastric, durere la nivelul cavității bucale
Mai puțin frecvente:	Dispepsie, gingivită
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, piele uscată
Frecvente:	Prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, eczemă, acnee, eritem
Mai puțin frecvente:	Reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, exfolierea pielii, tulburări de pigmentare, dermatită atopică, decolorarea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Mialgie, artralgie
Frecvente:	Durere musculo-scheletală, dureri ale extremităților, lombalgie
Mai puțin frecvente:	Contractură musculară, fasciculații musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Proteinurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Femei: Dismenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Eritem la locul injectării, fatigabilitate, febră, frisoane, simptome pseudo-gripale, astenie, durere, stare generală de rău, iritabilitate
Frecvente:	Reacție la locul injectării, prurit la locul injectării, eritem la locul injectării, uscăciune la nivelul locului injectării, durere la locul injectării, senzație de frig
Mai puțin frecvente:	Durere toracică, disconfort toracic, durere facială
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere a ratei de creștere (comparativ cu înălțimea și/sau greutatea corespunzătoare vârstei)
Frecvente:	Creșterea nivelului sanguin al hormonului stimulant tiroidian, creșterea tiroglobulinei
Mai puțin frecvente:	Prezența anticorpilor antitiroidieni
Leziuni și intoxicații	
Mai puțin frecvente:	Contuzie

[§]efect de clasă pentru medicamentele care conțin alfa-interferon – raportat în cazul tratamentului standard cu interferon la pacienți adulți și la copii și adolescenți; cu ViraferonPeg raportat la pacienți adulți.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la copii și adolescenți

Cele mai multe dintre modificările valorilor de laborator în studiile clinice cu ViraferonPeg/ribavirină au fost ușoare sau moderate. Scăderea valorilor hemoglobinei, a celulelor albe, plachetelor sanguine, neutrofililor și creșterea bilirubinei pot necesita reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2). În timp ce modificări ale valorilor de laborator au fost observate la anumiți pacienți tratați cu ViraferonPeg utilizat în asociere cu ribavirină în studiile clinice, acestea au revenit la valorile inițiale în câteva săptămâni de la terminarea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-a raportat administrarea unor doze mai mari de până la 10,5 ori decât doza prescrisă. Doza zilnică maximă raportată este de 1200 µg, pentru o singură zi. În general, evenimentele adverse descrise în cazurile de supradozaj cu ViraferonPeg sunt concordante cu profilul de siguranță cunoscut pentru ViraferonPeg; totuși, severitatea evenimentelor poate fi crescută. Metodele standard de creștere a eliminării medicamentului, de exemplu dializa, nu s-au dovedit utile. Nu este disponibil niciun antidot specific pentru ViraferonPeg; de aceea, în caz de supradozaj se recomandă tratament simptomatic și observația atentă a pacienților. Dacă este posibil, medicii sunt sfătuiți să se adreseze unui centru de toxicologie (CT).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, Interferoni, codul ATC: L03AB10.

Interferonul alfa-2b recombinant este conjugat covalent cu monometoxipoli(etilenglicol) la un grad mediu de substituție de 1 mol de polimer/mol de proteină. Masa moleculară medie este de aproximativ 31300 daltoni din care jumătatea proptică reprezintă aproximativ 19300 daltoni.

Mecanism de acțiune

Studii *in vitro* și *in vivo* sugerează că activitatea biologică a ViraferonPeg este determinată de componenta sa interferon alfa-2b.

Interferonii își exercită activitatea celulară prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Studii cu alți interferoni au demonstrat o specificitate de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele Rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică prin expunere la interferoni umani de tip 1.

Clădată legat de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare, care includ inducția anumitor enzime. Se crede că acest proces este responsabil, cel puțin parțial, de diferite răspunsuri celulare la interferon, incluzând: inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare și unele activități imunomodulatoare, cum ar fi: creșterea activității fagocitare a macrofagelor și mărirea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Oricare sau toate aceste activități pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă, de asemenea, replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște modul exact de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală, iar dacă replicarea apare, virionii rezultați nu sunt capabili să părăsească celula.

Efecte farmacodinamice

Farmacodinamia ViraferonPeg a fost evaluată la subiecți sănătoși, în cadrul unui studiu folosind doze unice crescătoare, prin examinarea modificărilor temperaturii orale, concentrațiilor proteinelor efectoare, cum ar fi neopterină serică și 2'5'-oligoadenilatsintetaza (2'5'-OAS), precum și a numărului de leucocite și neutrofile. Subiecții tratați cu ViraferonPeg au prezentat creșteri moderate dependente de doză ale temperaturii corporale. După administrarea unor doze unice de ViraferonPeg, cuprinse între 0,25-2,0 micrograme/kg și săptămână, concentrația serică de neopterină a crescut în funcție de doză. Reducerea numărului de neutrofile și leucocite la sfârșitul săptămânii 4 s-a corelat cu doza de ViraferonPeg.

Eficacitate și siguranță clinică - Adulți

Terapia triplă cu ViraferonPeg, ribavirină și boceprevir

A se consulta RCP-ul pentru boceprevir.

Monoterapie cu ViraferonPeg și terapie dublă cu ViraferonPeg și ribavirină

Pacienți netratați anterior

Au fost efectuate două studii pivot, unul (C/I97-010) privind ViraferonPeg administrat în monoterapie, celălalt (C/I98-580) privind ViraferonPeg administrat în asociere cu ribavirină. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C confirmată de ARN-VHC pozitiv prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) (> 30 UI/ml), biopsie hepatică care confirmă diagnosticul histologic de hepatită cronică, în absența unei alte cauze de hepatită cronică și factori anormale ale concentrației plasmatice de ALT.

În studiul efectuat cu ViraferonPeg administrat în monoterapie, unui număr total de 916 pacienți netratați anterior, care prezentau hepatită cronică C, au fost tratați cu ViraferonPeg timp de un an (0,5, 1,0 sau 1,5 micrograme/kg și săptămână), după care a urmat de o perioadă de urmărire de șase luni. În plus, unui număr de 303 pacienți i s-a administrat, pentru comparație, interferon alfa-2b (3 milioane Unități Internaționale [MUI], de trei ori pe săptămână). Acest studiu a arătat că ViraferonPeg este superior interferonului alfa-2b (**Tabelul 8**).

În studiul efectuat cu ViraferonPeg administrat în asociere, unui număr de 1530 pacienți netratați anterior i s-a administrat timp de un an una din următoarele scheme terapeutice:

- ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg și săptămână timp de o lună urmat de 0,5 micrograme/kg și săptămână timp de 11 luni) + ribavirină (1000/1200 mg/zi), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi) (n = 505).

În acest studiu, asocierea ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg și săptămână) și ribavirină este semnificativ superioară asocierii interferon alfa-2b și ribavirină (**Tabelul 8**), în special la pacienții infectați cu genotipul 1 (**Tabelul 9**). Răspunsul susținut a fost evaluat prin rata de răspuns la șase luni după întreruperea tratamentului.

Genotipul VHC și încărcătura virală inițială reprezintă factori prognostici care afectează rata de răspuns. Totuși, în acest studiu, ratele de răspuns au fost dependente și de doza de ribavirină administrată în asociere cu ViraferonPeg sau interferon alfa-2b. La pacienții la care s-au administrat > 10,6 mg/kg ribavirină (doză de 800 mg pentru un pacient de 75 kg), rata de răspuns a fost semnificativ mai mare decât la pacienții la care s-au administrat ≤ 10,6 mg/kg ribavirină (**Tabelul 9**), indiferent de genotip sau încărcătura virală, în timp ce la pacienții la care s-au administrat > 13,2 mg/kg ribavirină, rata de răspuns a fost chiar mai mare.

Tabel 8 Răspuns virologic susținut (% pacienți VHC negativ)

Schema terapeutică Numărul pacienților	ViraferonPeg administrat în monoterapie				ViraferonPeg + ribavirină		
	P 1,5 304	P 1,0 297	P 0,5 315	I 303	P 1,5/R 511	P 0,5/R 514	I/R 505
Răspuns la sfârșitul tratamentului	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Răspuns susținut	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 micrograme/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 microgram/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 micrograme/kg

I Interferon alfa-2b 3 milioane UI

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg) + ribavirină (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 până la 0,5 micrograme/kg) + ribavirină (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 milioane UI) + ribavirină (1000/1200 mg)

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

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

Tabel 9 Rata de răspuns susținut la tratament ViraferonPeg + ribavirină (doza de ribavirină, genotip și încărcătură virală)

Genotip VHC	Doza de Ribavirină (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Toate genotipurile	Toate	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotip 1	Toate	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotip 1 ≤ 600000 UI/ml	Toate	73%	51%	45%
	≤ 10,6	64%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotip 1 > 600000 UI/ml	Toate	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotip 2/3	Toate	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg) + ribavirină (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 până la 0,5 micrograme/kg) + ribavirină (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 milioane UI) + ribavirină (1000/1200 mg)

În studiul cu ViraferonPeg administrat în monoterapie, calitatea vieții pacienților a fost, în general, mai puțin afectată de administrarea dozelor de 0,5 micrograme/kg ViraferonPeg, decât de administrarea dozelor de 1,0 micrograme/kg ViraferonPeg, o dată pe săptămână sau 3 milioane UI interferon alfa-2b, de trei ori pe săptămână.

Într-un studiu clinic separat, 224 de pacienți cu genotip 2 sau 3 au primit ViraferonPeg 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină 800 mg - 1400 mg p.o. timp de 6 luni (în funcție de greutate, numai 3 pacienți care cântăreau > 105 kg au primit doza de 1400 mg) (Tabelul 10). 24% aveau fibroză în punți sau ciroză (Knodell 3/4).

Tabel 10 Răspuns virologic la sfârșitul tratamentului, răspuns virologic susținut și recădere în funcție de genotipul VHC și încărcătura virală*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg o dată pe săptămână plus Ribavirină 800-1400 mg/zi		
	Răspuns la sfârșitul tratamentului	Răspuns virologic susținut	Recădere
Toți pacienții	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)

VHC 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600000 UI/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600000 UI/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
VHC 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600000 UI/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600000 UI/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Orice subiect cu niveluri nedetectabile de ARN-VHC la vizita din săptămâna 12 de urmărire și fără date la săptămâna 24 de urmărire a fost considerat ca fiind un răspuns susținut. Orice subiect fără date înainte și după săptămâna 12 de urmărire a fost considerat ca fiind fără răspuns la săptămâna 24 de urmărire.

Tratamentul pe perioada de 6 luni din acest studiu a fost mai bine tolerat decât tratamentul de un an în studiul pivot cu asocierea medicamentoasă; pentru întrerupere 5% vs. 14%, pentru modificarea dozei 18% vs. 49%.

Într-un studiu non-comparativ, unui număr de 235 pacienți cu genotip 1 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) i s-a administrat ViraferonPeg, 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină administrată în funcție de greutate. Rata globală a răspunsului virologic susținut după 24 săptămâni de tratament a fost de 50%. 41% din subiecți (97/235) au avut niveluri plasmatice nedetectabile de ARN-VHC la săptămâna 4 și săptămâna 24 de tratament. În acest subgrup, rata de răspuns virologic susținut a fost 92% (89/97). Rata crescută de răspuns virologic susținut în acest subgrup de pacienți a fost identificată în analiza interim (n=49) și confirmată prospectiv (n=48). Date retrospective limitate indică faptul că tratamentul de 48 săptămâni poate fi asociat cu rată crescută de răspuns virologic susținut (11/11) și cu un risc mai mic de recădere (0/11 comparativ cu 7/96 după 24 săptămâni de tratament).

Un studiu randomizat de mari dimensiuni a comparat siguranța și eficacitatea tratamentului pentru 48 de săptămâni cu două regimuri ViraferonPeg/ribavirină [ViraferonPeg 1,5 µg/kg și 1 µg/kg administrat subcutanat o dată pe săptămână, ambele în combinație cu ribavirină în doză zilnică de 800 până la 1400 mg p.o. (divizată în două prize)] și peginterferon alfa-2a 180 µg administrat subcutanat o dată pe săptămână cu ribavirină în doză zilnică de 1000 până la 1200 mg p.o. (divizată în două prize), la 3070 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C de genotip 1. Răspunsul la tratament a fost măsurat cu Răspunsul Virologic Susținut (RVS) definit ca ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni post-tratament (vezi Tabelul 11).

Tabel 11 Răspunsul virologic la săptămâna 12 de tratament, răspunsul la terminarea tratamentului, rata de recidivă* și Răspunsul Virologic Susținut (RVS)

Grupul de tratament	% (numărul) pacienților		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribavirină	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribavirină	Peginterferon alfa-2a 180 µg/kg + ribavirină
ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 de tratament	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Răspunsul la sfârșitul tratamentului	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidivă	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
RVS la pacienții cu ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 de tratament	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(Test PCR ARN-VHC, cu o limită de cuantificare inferioară de 27 UI/ml)

Lipsa răspunsului virologic precoce la săptămâna 12 de tratament (ARN-VHC detectabil cu o reducere < 2 log₁₀ față de debut) a reprezentat un criteriu de întrerupere a tratamentului.

Ratele de răspuns virologic susținut au fost similare în toate cele trei grupuri de tratament. La pacienții de origine afro-americană (cunoscuți a avea un factor de prognostic rezervat pentru eradicarea VHC), tratamentul cu combinația terapeutică ViraferonPeg (1,5 μg/kg)/ribavirină a rezultat într-o rată a răspunsului virologic susținut mai mare comparativ cu doza de ViraferonPeg de 1 μg/kg. Pentru doza de ViraferonPeg 1,5 μg/kg plus ribavirină, ratele răspunsului virologic susținut au fost mai mici la pacienții cu ciroză, la cei cu niveluri normale ale ALT, la pacienții cu o încărcătură virală la debut > 600000 UI/ml și la pacienții > 40 de ani. Pacienții caucazieni au avut o rată a răspunsului virologic susținut mai mare comparativ cu pacienții afro-americani. Rata de recidivă pentru pacienții cu ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului a fost de 24%.

Predictibilitatea răspunsului virologic susținut - Pacienți netratați anterior:

Răspunsul virologic la săptămâna 12 este definit ca cel puțin o scădere cu 2-log a încărcăturii virale sau niveluri nedetectabile de ARN-VHC. Răspunsul virologic la săptămâna 4 este definit ca o scădere de cel puțin 1-log a încărcăturii virale sau niveluri nedetectabile ale ARN-VHC. Aceste repere temporale (săptămânile de tratament 4 și 12) s-au dovedit a avea valoare predictivă pentru răspunsul susținut (vezi Tabelul 12).

Tabel 12 Valoarea predictivă a răspunsului virologic din timpul tratamentului cu combinația terapeutică ViraferonPeg 1,5 μg/kg/ribavirină 800-1400 mg

	Negativ			Pozitiv		
	Fără răspuns la săptămâna de tratament	Fără răspuns susținut	Valoare predictivă negativă	Fără răspuns la săptămâna de tratament	Fără răspuns susținut	Valoare predictivă pozitivă
Genotip 1*						
La săptămâna 4*** (n=950)						
ARN-VHC negativ	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
ARN-VHC negativ sau scădere a încărcăturii virale ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
La săptămâna 12*** (n=915)						
ARN-VHC negativ	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
ARN-VHC negativ sau scădere a încărcăturii virale ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotip 2,3**						
La săptămâna 12 (n=215)						
ARN-VHC negativ sau scădere a încărcăturii virale ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotipul 1 a primit 48 de săptămâni de tratament.

** Genotipurile 2 și 3 au primit 24 de săptămâni de tratament.

*** Rezultatele prezentate corespund unui singur moment de timp. Un pacient ar fi putut să lipsească sau să aibă rezultate diferite la săptămâna 4 sau 12.

† Aceste criterii au fost folosite în protocol: dacă ARN-VHC la săptămâna 12 este pozitiv și scade < 2 log₁₀ față de debut, pacienții opresc tratamentul. Dacă ARN-VHC la săptămâna 12 este pozitiv și scade ≥ 2 log₁₀ față de debut, atunci retestați ARN-VHC la săptămâna 24 și, dacă este pozitiv, pacienții opresc tratamentul.

La pacienții tratați cu ViraferonPeg în monoterapie, valoarea predictivă negativă pentru răspunsul susținut a fost de 98%.

Pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV

Au fost efectuate două studii la pacienți cu infecție concomitentă VHC și HIV. Răspunsul la tratament în ambele studii este prezentat în **Tabelul 13**. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, în care s-au înscris 412 pacienți adulți, netratați anterior, cu hepatită cronică C, care aveau infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost împărțiți aleator, unii fiind tratați cu ViraferonPeg (1,5 µg/kg și săptămână) plus ribavirină (800 mg/zi), iar ceilalți cu interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) plus ribavirină (800 mg/zi) timp de 48 săptămâni, cu o perioadă de urmărire post-terapie de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, monocentric, în care s-au înscris 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C, care aveau infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost împărțiți aleator, unii fiind tratați cu ViraferonPeg (100 sau 150 µg/săptămână în funcție de greutate) plus ribavirină (800-1200 mg/zi în funcție de greutate), iar ceilalți cu interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) plus ribavirină (800-1200 mg/zi în funcție de greutate). Tratamentul a durat 48 săptămâni, iar perioada de urmărire post-tratament a fost de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și cu încărcătură virală < 800000 UI/ml (Amplicor) care au urmat tratamentul timp de 24 săptămâni și au avut o perioadă de urmărire post tratament de 6 luni.

Tabel 13 Răspunsul virologic susținut în funcție de genotip după administrarea ViraferonPeg în asociere cu Ribavirină la pacienți cu infecție concomitentă VHC/HIV

	Studiul 1 ¹			Studiul 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	ViraferonPeg (100 sau 150 µg/săptămână) + ribavirină (800-1,200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirină (800-1,200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Toate	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = milioane unități internaționale; TIW = trei ori pe săptămână.

a: valoarea p bazată pe testul Chi-pătrat al lui Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p bazată pe testul chi-pătrat.

c: pacienții < 75 kg au primit 100 µg/săptămână ViraferonPeg și pacienții ≥ 75 kg au primit 150 µg/săptămână ViraferonPeg.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg pentru pacienții < 60 kg, 1000 mg pentru pacienții între 60-75 kg, și 1200 mg pentru pacienții > 75 kg.

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

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

Răspunsul histologic: Au fost obținute biopsii hepatice înainte și după tratament în Studiul 1 și au fost disponibile pentru 210 din cei 412 subiecți (51%). Atât scorul Metavir, cât și gradul Ishak au scăzut printre subiecții care au primit tratament cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină. Această scădere a fost semnificativă printre cei care au răspuns la tratament (-0,3 pentru Metavir și -1,2 pentru Ishak) și stabilă (-0,1 pentru Metavir și -0,2 pentru Ishak) printre cei care nu au răspuns la tratament. În termeni de activitate, aproximativ o treime dintre cei care au prezentat un răspuns susținut au arătat o îmbunătățire și niciunul dintre pacienți nu a arătat un regres al bolii. Nu s-a observat o ameliorare a fibrozei în acest studiu. Steatoza s-a ameliorat semnificativ în cazul pacienților infectați cu VHC genotipul 3.

Retratamentul cu ViraferonPeg/ribavirină în cazul eșecurilor terapeutice anterioare

Într-un studiu non-comparativ, 2293 pacienți cu fibroză moderată până la severă, care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferon alfa în asociere cu ribavirină, au fost retratați cu ViraferonPeg,

1,5 micrograme/kg administrat subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină în doză ajustată în funcție de greutatea corporală. Eșecul la terapia anterioară a fost definit ca recădere sau lipsa răspunsului (ARN-VHC pozitiv la sfârșitul perioadei minime de tratament de 12 săptămâni).

Pacienții care au prezentat ARN-VHC negativ în săptămâna 12 de tratament au continuat tratamentul timp de 48 săptămâni și au fost urmăriți 24 săptămâni de la terminarea tratamentului. Răspunsul la săptămâna 12 a fost definit ca ARN-VHC nedetectabil după 12 săptămâni de tratament. Răspunsul virologic susținut (RVS) a fost definit ca ARN-VHC nedetectabil la 24 săptămâni post-tratament (Tabelul 14).

Tabel 14 Ratele de răspuns la reluarea tratamentului în cazul eșecului tratamentului anterior

	Pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 de tratament și RVS, în cazul reluării tratamentului				
	interferon alfa/ribavirină		peginterferon alfa/ribavirină		Populația globală*
	Răspunsul la săptămâna 12 % (n/N)	RVS% (n/N) Î 99%	Răspunsul la săptămâna 12 % (n/N)	RVS% (n/N) Î 99%	RVS% (n/N) Î 99%
Răspuns global	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Răspuns anterior					
Recădere	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotip 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (14/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
1	20,1 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Scor de fibroză METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5

Încărcătură virală inițială					
IV mare (>600000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
IV mică (≤600000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Lipsa răspunsului definită ca ARN-VHC seric/plasmatic pozitiv la sfârșitul perioadei minime de tratament de 12 săptămâni. Concentrația plasmatică a ARN-VHC este măsurată cu ajutorul unui test cantitativ bazat pe cercetare, a reacției de polimerizare în lanț (PCR) într-un laborator central.

*Populația în intenție de tratament a inclus 7 pacienți la care nu au putut fi confirmate cel puțin 12 săptămâni de tratament anterior.

Per total, aproximativ 36% (821/2286) dintre pacienți au avut concentrații plasmatice de ARN-VHC nedetectabile în săptămâna 12 de tratament, măsurate cu ajutorul unui test bazat pe cercetare (limita de detecție fiind de 125 UI/ml). În cadrul acestui subgrup, a existat o rată de răspuns virologic susținut de aproximativ 56% (463/823). În cazul pacienților care au suferit un eșec anterior al terapiei cu interferon non-pegilat sau cu interferon pegilat și care au prezentat ARN-VHC negativ în săptămâna 12, ratele de răspuns susținut au fost de 59%, respectiv de 50%. Dintre cei 480 de pacienți cu reducerea încărcăturii virale > 2 log, dar cu virus detectabil în săptămâna 12, 168 de pacienți au continuat tratamentul. La acești pacienți, RVS a fost 12%.

Pacienții care nu au răspuns la un tratament anterior cu interferon pegilat alfa/ribavirină au avut șanse mai mici de a obține un răspuns la săptămâna 12 la reluarea tratamentului, comparativ cu cei care nu au răspuns la tratamentul cu interferon non-pegilat alfa/ribavirină (12,4% comparativ cu 28,6%). Totuși, dacă s-a obținut un răspuns la săptămâna 12, a existat o diferență mică în ceea ce privește RVS indiferent de tratamentul anterior sau răspunsul anterior la tratament.

Date referitoare la eficacitatea pe termen lung - adulți

Într-un studiu extins, de urmărire, pe termen lung, au fost înrolați 567 pacienți după ce au fost tratați într-un studiu anterior cu ViraferonPeg (cu sau fără ribavirină). Scopul studiului a fost de a evalua durabilitatea răspunsului viral susținut (RVS) și de a evalua impactul negativității virale continue asupra evoluțiilor clinice. 327 pacienți au încheiat cel puțin 5 ani de urmărire pe termen lung și doar 3 dintre cei 366 pacienți cu răspunsuri susținute au prezentat recăderi pe parcursul studiului. Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe perioada celor 5 ani pentru toți pacienții este de 99% (ÎI 95%: 98 – 100%). RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu ViraferonPeg (cu sau fără ribavirină) determină înlăturarea pe termen lung a virusului furnizând o rezoluție a infecției hepatice și „vindecare” clinică de infecția VHC cronică. Cu toate acestea, acest fapt nu împiedică apariția evenimentelor la nivel hepatic în cazul pacienților cu ciroză (inclusiv hepatocarcinom).

Eficacitate și siguranță clinică – copii și adolescenți

Pe baza genotipului HCV și a încărcării virale inițiale, într-un studiu multicentric au fost înrolați copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil și au fost tratați cu ribavirină 15mg/kg pe zi plus ViraferonPeg 60 μg/m² o dată pe săptămână pentru o perioadă de 24 săptămâni sau 48 săptămâni. Toți pacienții au fost urmăriți pentru o perioadă de 24 de săptămâni post-tratament. Tratamentul a fost primit de un număr total de 107 pacienți dintre care 52% au fost femei, 89% caucazieni, 67% au avut VHC genotipul 1 și 63% au avut o vârstă mai mică de 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu hepatită C de intensitate ușoară sau moderată. Din cauza lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și a riscului potențial de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii terapeutice dintre ViraferonPeg și ribavirină trebuie evaluat cu atenție în această populație (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8). Rezultatele studiului sunt prezentate în **Tabelul 15**.

Tabel 15 Ratele de răspuns virologic susținut (n^{a,b} (%)) la copii și adolescenți netratați anterior în funcție de genotip și durata tratamentului – Toți subiecții n = 107

	24 săptămâni	48 săptămâni
Toate genotipurile	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipul 1	-	38/72 (53%)
Genotipul 2	14/15 (93%)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipul 4	-	4/5 (80%)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni post-tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de responderi/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienții cu genotip 3 și încărcătură virală redusă (< 600000 UI/ml) au primit tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni, în timp ce acei pacienți cu genotipul 3 și încărcătură virală crescută (≥ 600000 UI/ml) au primit tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

Date privind eficacitatea pe termen lung – copii și adolescenți

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani a înrolat 94 pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C după tratament într-un studiu multicentric. Dintre aceștia, șaiszeci și trei au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua anual stabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a estima impactul negativității virale continue asupra rezultatelor clinice pentru pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni după tratamentul de 24 sau 48 săptămâni cu asocierea peginterferon alfa-2b și ribavirină. La sfârșitul celor 5 ani, 85% (80/94) dintre pacienții înrolați și 86% (54/63) dintre pacienții cu răspuns susținut au încheiat studiul. Niciunul dintre pacienții copii și adolescenți cu RVS nu a recidivat pe parcursul perioadei de urmărire de 5 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

ViraferonPeg este un derivat de polietilenglicol modificat („pegilat”) al interferonului alfa-2b, bine caracterizat, compus predominant din specii monopegilate. Timpul de înjumătățire plasmatică al ViraferonPeg este mai mare, în comparație cu cel al interferonului alfa-2b non-pegilat. ViraferonPeg are capacitatea de a se depegila, eliberând interferon alfa-2b liber. Activitatea biologică a izomerilor pegilați este similară calitativ, dar mai slabă decât a interferonului alfa-2b liber.

Concentrațiile plasmatice maxime se obțin în 15 - 44 ore de la administrarea subcutanată și se mențin 48 - 72 ore.

Valorile C_{max} și ASC ale ViraferonPeg cresc în funcție de doză. Volumul aparent de distribuție mediu este 0,99 l/kg.

La doze multiple, are loc o acumulare a interferonilor imunoreactivi. Totuși, măsurătorile indică doar o creștere modestă a activității biologice.

Media (SD) timpului de înjumătățire prin eliminare al ViraferonPeg este de aproximativ 40 ore (10-33 ore) cu un clearance aparent de 22,0 ml/oră și kg. Mecanismele implicate în clearance-ul interferonilor la om nu au fost încă total elucidate. Totuși, o mică parte (aproximativ 30%) din clearance-ul aparent al ViraferonPeg se realizează pe cale renală.

Insuficiență renală

30% din clearance-ul total al ViraferonPeg se realizează pe cale renală. În cadrul unui studiu privind administrarea unei doze unice (1,0 microgram/kg), la pacienți cu insuficiență renală, C_{max}, ASC și timpul de înjumătățire plasmatică au crescut în funcție de gradul de insuficiență renală.

După administrarea de doze multiple de ViraferonPeg (1,0 micrograme/kg administrat subcutanat o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni), clearance-ul ViraferonPeg este redus în medie cu 17% la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-49 ml/min) și în medie cu 44% la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min), comparativ cu pacienții

cu funcție renală normală. Pe baza datelor rezultate în urma administrării unei singure doze, clearance-ul a fost similar la pacienții cu insuficiență renală severă nedializați față de cei dializați. Doza de ViraferonPeg în monoterapie trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Pacienții cu clearance al creatininei < 50 ml/minut nu trebuie tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină (terapie dublă sau terapie triplă) (vezi pct. 4.3).

Datorită variabilității farmacocineticii interferonului în cadrul populației, se recomandă ca pacienții cu insuficiență renală severă să fie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului cu ViraferonPeg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica ViraferonPeg nu a fost evaluată la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

La doză unică de 1,0 microgram/kg, administrat subcutanat, farmacocinetica ViraferonPeg nu a fost influențată de vârsta pacienților. Datele sugerează că nu este necesară modificarea dozelor de ViraferonPeg în funcție de înaintarea în vârstă.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale ViraferonPeg și ribavirinei (capsule și soluție orală) după administrarea în doze multiple la copii și adolescenți cu hepatită cronică C au fost evaluate în timpul unui studiu clinic. La copii și adolescenți care au primit o doză de 60 μg/kg și săptămână ViraferonPeg ajustată pe baza suprafeței corporale, raportul estimat al expunerii în timpul intervalului de administrare, transformat logaritmice, se preconizează a fi cu 58% (90%: 144-177%) mai mare decât cel observat la adulți care primesc 1,5 μg/kg și săptămână.

Factori de neutralizare a interferonului

În studiile clinice s-au efectuat teste asupra factorilor de neutralizare a interferonului, pe probe de ser recoltate de la pacienți cărora li s-a administrat ViraferonPeg. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care neutralizează activitatea antivirală a interferonului. Frecvența apariției factorilor de neutralizare la pacienții care au primit doze de ViraferonPeg de 0,5 micrograme/kg este de 1,1%.

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerii unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

ViraferonPeg

Evenimentele adverse neobservate în studiile clinice, nu au fost semnalate nici în studiile de toxicitate la maimuțe. Ca urmare a apariției anticorpilor anti-interferon la majoritatea maimuțelor, durata acestor studii s-a limitat la patru săptămâni.

Nu au fost efectuate studii privind efectul ViraferonPeg asupra funcției de reproducere. S-a arătat că interferonul alfa-2b este abortiv la primat. Un astfel de efect este probabil și pentru ViraferonPeg. Nu au fost studiate efectele asupra fertilității. Nu se cunoaște dacă elementele componente ale acestui medicament se excretă în laptele animalelor experimentale sau cel uman (vezi pct. 4.6 pentru informații relevante la om privind sarcina și alăptarea). ViraferonPeg nu are potențial genotoxic.

Relativa non-toxicitate a monometoxipoli-etilenglicolului (mPEG), care este eliberat din ViraferonPeg prin metabolizare *in vivo*, a fost demonstrată în studiile preclinice de toxicitate acută și subcronică la rozătoare și maimuțe, în studii standard privind dezvoltarea embrio-fetală și în studii de mutagenitate *in vitro*.

ViraferonPeg plus ribavirină

Utilizat în asociere cu ribavirină, ViraferonPeg nu a provocat niciun alt efect în afara celor observate la administrarea în monoterapie a fiecăreia dintre aceste substanțe. Efectul major produs de tratament a constat în apariția unei anemii reversibile, ușoară până la moderată, a cărei severitate a fost mai pronunțată decât cea produsă de fiecare dintre substanțe administrată în monoterapie.

Nu au fost efectuate studii la animale tinere pentru examinarea efectelor tratamentului cu ViraferonPeg asupra creșterii, dezvoltării, maturării sexuale și comportamentului. Rezultatele studiilor preclinice de toxicitate juvenilă au demonstrat un efect minor, în funcție de doză asupra scăderii ratei generale de creștere la șobolanul nou-născut care a primit ribavirină (vezi pct. 5.3 din RCP-ul pentru Rebetol dacă ViraferonPeg va fi administrat în asociere cu ribavirină).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Fosfat disodic anhidru

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

Zahăr

Polisorbat 80

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament trebuie reconstituit numai utilizând solventul pus la dispoziție (vezi pct. 6.6). În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de reconstituire

3 ani.

După reconstituire

Stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 24 ore la 2°C - 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare până la utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, de obicei, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Vezi condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea este conținută într-un flacon de 2 ml (din sticlă flint tip I) cu dop de cauciuc butilic, sigiliu de aluminiu cu capac din polipropilenă. Solventul este conținut într-o fiolă de 2 ml (din sticlă flint de tip I).

ViraferonPeg este disponibil ca:

- 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă și 1 fiolă cu solvent pentru administrare parenterală;

- 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă, 1 fiolă cu solvent pentru administrare parenterală, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant;
- 4 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă și 4 fiole cu solvent pentru administrare parenterală;
- 4 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă, 4 fiole cu solvent pentru administrare parenterală, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante;
- 6 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă și 6 fiole cu solvent pentru administrare parenterală.
- 12 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă, 12 fiole cu solvent pentru administrare parenterală, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon va fi reconstituit cu 0,7 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se administra o cantitate de până la 0,5 ml soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injecție, la măsurarea dozei și la injecție, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare flacon conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 50 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon va fi reconstituit cu 0,7 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se administra o cantitate de până la 0,5 ml soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injecție, la măsurarea dozei și la injecție, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare flacon conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 80 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon va fi reconstituit cu 0,7 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se administra o cantitate de până la 0,5 ml soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injecție, la măsurarea dozei și la injecție, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare flacon conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 100 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon va fi reconstituit cu 0,7 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se administra o cantitate de până la 0,5 ml soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injecție, la măsurarea dozei și la injecție, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare flacon conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 120 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon va fi reconstituit cu 0,7 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se administra o cantitate de până la 0,5 ml soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injecție, la măsurarea dozei și la injecție, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare flacon conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 150 micrograme/0,5 ml.

Utilizând o seringă sterilă și un ac pentru injecție, 0,7 ml apă pentru preparate injectabile este injectată în flaconul de ViraferonPeg. Dizolvarea completă a pulberii este obținută prin agitare ușoară. Doza necesară poate fi extrasă și injectată cu o seringă sterilă. Instrucțiuni detaliate sunt furnizate în Anexa la Prospect.

Similar tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, soluția reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră. Dacă există particule și dacă apar modificări de culoare, soluția reconstituită nu trebuie utilizată. Orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

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

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

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

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

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

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

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

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

EU/1/00/132/021
EU/1/00/132/022
EU/1/00/132/023
EU/1/00/132/024
EU/1/00/132/025
EU/1/00/132/030

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 mai 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 mai 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 50 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

După reconstituire conform recomandării fiecare stilou injector (pen) preumplut conține peginterferon alfa-2b 50 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 80 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

După reconstituire conform recomandării fiecare stilou injector (pen) preumplut conține peginterferon alfa-2b 80 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 100 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

După reconstituire conform recomandării fiecare stilou injector (pen) preumplut conține peginterferon alfa-2b 100 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 120 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

După reconstituire conform recomandării fiecare stilou injector (pen) preumplut conține peginterferon alfa-2b 120 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 150 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

După reconstituire conform recomandării fiecare stilou injector (pen) preumplut conține peginterferon alfa-2b 150 micrograme/0,5 ml.

Substanța activă este un conjugat covalent de interferon alfa-2b recombinant* cu monometoxipoli(etilenglicol). Potența acestui produs nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică (vezi pct. 5.1).

*produs prin tehnologie cu ADN în celule de *E. coli* care conțin o plasmidă hibridă modificată genetic care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocite umane.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține zahăr 40 mg per 0,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Pulbere albă.

Solvent limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți (terapie triplă)

ViraferonPeg în asociere cu ribavirină și boceprevir (terapie triplă) este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice C (HCC) cauzată de genotipul viral 1 la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu afecțiune hepatică compensată, care nu au fost tratați anterior sau care nu au răspuns la tratamentul anterior (vezi pct 5.1).

Vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru ribavirină și boceprevir atunci când ViraferonPeg va fi administrat în asociere cu aceste medicamente.

Adulți (terapie dublă și monoterapie)

ViraferonPeg este indicat pentru tratamentul pacienților adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu HCC, care sunt pozitivi pentru ARN-ul virusului hepatitic C (ARN-VHC), incluzând pacienții cu ciroză compensată și/sau cu infecție concomitentă cu HIV, stabili din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4).

ViraferonPeg în asociere cu ribavirină (terapie dublă) este indicat pentru tratamentul HCC la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior, inclusiv pacienții cu infecție concomitentă cu HIV, stabili din punct de vedere clinic, cât și la pacienții adulți care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferon alfa (pegilat sau non-pegilat) și ribavirină în asociere sau în urma monoterapiei cu interferon alfa (vezi pct. 5.1).

Monoterapia cu interferon, inclusiv ViraferonPeg, este indicată în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru ribavirină atunci când ViraferonPeg se administrează în asociere cu ribavirină.

Copii și adolescenți (terapie dublă)

ViraferonPeg este indicat în asociere cu ribavirină în tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenților cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC pozitiv.

Când este luată decizia de a nu întârzia tratamentul până la vârsta adultă, este important să fie luat în considerare faptul că terapia în asociere a indus o inhibare a creșterii care poate fi ireversibilă la unii pacienți. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru ribavirină capsule și soluție orală, atunci când ViraferonPeg se administrează în asociere cu ribavirină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie instituit și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu hepatită C.

Doze

ViraferonPeg trebuie administrat săptămânal, sub formă de injecție subcutanată. Doza administrată la adulți se stabilește în funcție de utilizarea sa în terapie asociată (terapie dublă sau terapie triplă) sau în monoterapie.

ViraferonPeg în terapie asociată (terapie dublă sau terapie triplă)

Terapie dublă (ViraferonPeg cu ribavirină): se aplică tuturor adulților și copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste.

Terapie triplă (ViraferonPeg cu ribavirină și boceprevir): se aplică pacienților adulți cu HCC genotip 1.

Adulți - Doza care trebuie administrată

ViraferonPeg 1,5 micrograme/kg și săptămână în asociere cu ribavirină capsule.

Doza recomandată 1,5 μg/kg ViraferonPeg, utilizat în asociere cu ribavirină, poate fi variabilă pe categorii de greutate în funcție de concentrațiile de ViraferonPeg, conform **Tabelului 1**. Ribavirină capsule se administrează oral în două doze zilnice, împreună cu alimente (dimineata și seara).

Tabel 1 Dozele în tratamentul asociat*

Greutate (kg)	ViraferonPeg		Ribavirină Capsule	
	Concentrație de ViraferonPeg (μg/0,5 ml)	Administrare o dată pe săptămână (ml)	Doza zilnică totală de ribavirină (mg)	Număr de capsule (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,5	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86 -105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 dimineata, 2 seara

b: 2 dimineata, 3 seara

c: 3 dimineata, 3 seara

d: 3 dimineata, 4 seara

* A se consulta RCP-ul pentru boceprevir pentru detaliile despre doza de boceprevir care trebuie administrată în terapia triplă.

Adulți - Durata tratamentului - Pacienți netratați anterior

Terapia triplă: se consulta RCP-ul pentru boceprevir.

Terapie dublă: Predictibilitatea răspunsului virologic susținut - La pacienții infectați cu genotipul 1 viral la care nu s-au obținut valori nedetectabile ale ARN-VHC sau au prezentat răspuns virologic adecvat la săptămâna 4 sau 12, este puțin probabil să apară un răspuns virologic susținut și trebuie evaluat pentru întreruperea tratamentului (vezi și pct. 5.1).

Genotip 1:

- La pacienții care prezintă valori nedetectabile ale ARN-VHC la săptămâna 12, tratamentul trebuie continuat o perioadă de încă nouă luni (adică, în total 48 săptămâni).
- Pacienții cu o scădere detectabilă dar $\geq 2 \log$ a valorilor ARN-VHC comparativ cu valorile de bază, la săptămâna 12 de tratament, vor fi reevaluați la săptămâna 24 și, dacă ARN-VHC este nedetectabil, trebuie să continue tratamentul complet (adică un total de 48 de săptămâni). Totuși, dacă ARN-VHC este încă detectabil la săptămâna 24, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
- În subgrupul de pacienți infectați cu genotipul 1 și cu încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml), care devin ARN-VHC negativi la săptămâna 4 de tratament și rămân ARN-

VHC negativi la 24 săptămâni, tratamentul poate fi întrerupt după aceste 24 săptămâni de tratament sau se poate continua pentru încă 24 săptămâni (adică, în total 48 săptămâni de tratament). Totuși, o durată totală de tratament de 24 săptămâni poate fi asociată cu un risc crescut de recădere față de un tratament cu durată de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1).

- Genotipurile 2 sau 3:
Se recomandă ca toți pacienții să fie tratați cu terapie dublă timp de 24 săptămâni, cu excepția pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV, care trebuie să urmeze tratamentul, timp de 48 săptămâni.
- Genotip 4:
În general, pacienții infectați cu genotipul 4 sunt considerați mai greu de tratat, iar datele clinice limitate (n=66) arată că aceștia ar fi compatibili cu aceeași durată a tratamentului cu terapie dublă ca și pentru genotipul 1.

Adulți - Durata tratamentului - Infecția concomitentă VHC/HIV

Terapie dublă: Durata tratamentului recomandată în cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV este de 48 de săptămâni cu terapie dublă, indiferent de genotip.

Predictibilitatea răspunsului și lipsei de răspuns în infecția concomitentă VHC/HIV: Răspunsul viral precoce până în săptămâna 12, definit ca înregistrarea unei scăderi cu 2 log a încărcăturii virale sau ca niveluri nedetectabile de ARN-VHC, s-a demonstrat a fi predictiv pentru un răspuns susținut la tratament. Valoarea predictivă negativă pentru răspunsul susținut al pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină a fost de 99% (67/68; Studiul 1) (vezi pct. 5.1). O valoare predictivă pozitivă de 50% (52/104; Studiul 1) a fost observată pentru pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV la care s-a administrat terapie dublă.

Adulți - Durata tratamentului - Reinițierea tratamentului

Terapie triplă: A se consulta RCP-ul pentru boceprevi.

Terapie dublă: Predictibilitatea răspunsului virologic susținut - Toți pacienții, indiferent de genotip, care au avut o valoare serică a ARN-VHC sub limita inferioară de detecție în săptămâna 12, trebuie să urmeze 48 de săptămâni de terapie dublă. Pacienții re-tratați care nu au obținut răspunsul virologic la săptămâna 12 (adică ARN-VHC sub limita de detecție), este puțin probabil să obțină un răspuns virologic susținut după 48 de săptămâni de tratament (vezi și pct. 5.1).

Nu a fost studiată reluarea tratamentului cu interferon alfa-2b pegilat în asociere cu ribavirină pentru o perioadă mai mare de 48 de săptămâni la pacienți infectați cu genotip 1, care nu au răspuns anterior la tratament.

Copii și adolescenți (doar terapie dublă) - Doza care trebuie administrată

Doza la pacienții copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți se calculează pe baza ariei suprafeței corporale pentru ViraferonPeg și pe baza greutateii corporale pentru ribavirină. Doza recomandată de ViraferonPeg este de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână, administrată subcutanat, în asociere cu ribavirină 15 mg/kg și zi administrată oral, în două prize separate, împreună cu alimente (dimineața și seara).

Copii și adolescenți (doar terapie dublă) - Durata tratamentului

- Genotip 1:
Durata recomandată a tratamentului cu terapie dublă este de 1 an. Prin extrapolarea datelor clinice referitoare la tratamentul în asociere cu interferon standard la copii și adolescenți (valoare predictivă negativă 96% pentru interferon alfa-2b/ribavirină), este foarte puțin probabil ca la pacienții la care nu se obține răspuns virologic la 12 săptămâni să se înregistreze răspuns virologic susținut. Ca urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu asocierea ViraferonPeg/ribavirină la copii și adolescenți, dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24.
- Genotip 2 sau 3:
Durata recomandată a tratamentului cu terapie dublă este de 24 săptămâni.

- Genotip 4:
În studiul clinic cu ViraferonPeg/ribavirină au fost tratați doar 5 copii și adolescenți cu genotipul 4. Durata recomandată a tratamentului cu terapie dublă este de 1 an. Este recomandată întreruperea tratamentului cu asocierea ViraferonPeg/ribavirină la copii și adolescenți, dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24.

ViraferonPeg administrat în monoterapie – Adulți

Doza care trebuie administrată

La administrarea în monoterapie, doza de ViraferonPeg este de 0,5 sau 1,0 $\mu\text{g/kg}$ și săptămână. Cea mai mică concentrație de ViraferonPeg disponibilă este 50 $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$; de aceea, pentru pacienții cărora li s-a prescris 0,5 $\mu\text{g/kg}$ și săptămână, dozele trebuie ajustate la volum, după cum se arată în **Tabelul 2**. Pentru doza de 1,0 $\mu\text{g/kg}$, se pot face modificări de volum similare sau se pot utiliza concentrații alternative, după cum se arată în **Tabelul 2**. Monoterapia cu ViraferonPeg nu a fost studiată la pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV.

Tabel 2 Dozele în monoterapie

Greutate (kg)	0,5 $\mu\text{g/kg}$		1,0 $\mu\text{g/kg}$	
	Concentrație de ViraferonPeg ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Administrare o dată pe săptămână (ml)	Concentrație de ViraferonPeg ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Administrare o dată pe săptămână (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	80	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Doza minimă furnizată de stiloul injector (pen) este 0,2 ml.

* Trebuie utilizat flaconul.

** Pentru pacienți $> 120 \text{ kg}$, doza de ViraferonPeg se calculează pe baza greutății individuale a pacientului. Este posibil să fie necesare doze variate de ViraferonPeg incluzând asocieri de concentrații și volume.

Durata tratamentului

Pentru pacienții care prezintă răspuns virologic în săptămâna 12, tratamentul trebuie continuat încă cel puțin trei luni (adică în total șase luni). Decizia de a prelungi tratamentul până la un an trebuie să se bazeze pe factorii prognostici (de exemplu genotip, vârsta > 40 ani, sex masculin, fibroză în punți).

Modificări ale dozelor la toți pacienții (monoterapie și terapie asociată)

Dacă în timpul tratamentului cu ViraferonPeg administrat în monoterapie sau terapie asociată, apar reacții adverse severe sau se constată modificări ale rezultatelor testelor de laborator, dozele de ViraferonPeg și/sau ribavirină trebuie modificate după caz, până la ameliorarea acestor reacții adverse. Nu este recomandată scăderea dozei de boceprevir. Nu trebuie administrat boceprevir în absența ViraferonPegului și a ribavirinei. Deoarece complianța poate fi importantă pentru rezultatul tratamentului, doza de ViraferonPeg și ribavirină trebuie menținută pe cât posibil cât mai aproape de doza standard recomandată. În studiile clinice, au fost elaborate instrucțiuni pentru modificarea dozelor.

Instrucțiuni de reducere a dozelor în tratamentul asociat

Tabel 2a Instrucțiuni de modificare a dozelor în tratamentul asociat pe baza parametrilor de laborator

Rezultatele testelor de laborator	Se reduce numai doza zilnică de ribavirină (vezi nota 1) dacă:	Se reduce numai doza de ViraferonPeg (vezi nota 2) dacă:	Se întrerupe tratamentul asociat dacă:
Hemoglobină	$\geq 8,5$ g/dl și < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Adulți: Hemoglobină la pacienții cu istoric de afecțiune cardiacă stabilă Copii și adolescenți: nu este aplicabil	se înregistrează o scădere ≥ 2 g/dl a hemoglobinei în cursul oricărei perioade de 4 săptămâni din timpul tratamentului (reducere permanentă a dozelor)		< 12 g/dl după patru săptămâni de la reducerea dozei
Leucocite	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofile	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ și $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocite	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ și $< 50 \times 10^9/l$ (adulți) $\geq 50 \times 10^9/l$ și $< 75 \times 10^9/l$ (copii și adolescenți)	$< 25 \times 10^9/l$ (adulți) $< 50 \times 10^9/l$ (copii și adolescenți)
Bilirubină directă	-	-	$2,5 \times \text{LSN}^*$
Bilirubină indirectă	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (timp de > 4 săptămâni)
Creatinină serică	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Clearance creatinină	-	-	Întrerupeți administrarea de ribavirină dacă $\text{ClCr} < 50$ ml/min
Alanin aminotransferază (ALT) sau Aspartat aminotransferază (AST)	-	-	2 x valoarea inițială și $> 10 \times \text{LSN}^*$ 2 x valoarea inițială și $> 10 \times \text{LSN}^*$

* Limita superioară a valorilor normale

Nota 1: la pacienții adulți, prima reducere a dozei de ribavirină este de 200 mg pe zi (cu excepția pacienților tratați cu 1400 mg pe zi, la care reducerea dozei trebuie să se efectueze cu 400 mg pe zi). Dacă este necesar, o a 2-a reducere a dozei va fi de încă 200 mg pe zi. La pacienții la care doza de ribavirină este redusă la 600 mg zilnic, se va administra o capsulă de 200 mg dimineața și două capsule de 200 mg seara.

La copii și adolescenți, prima reducere a dozei de ribavirină este la 12 mg/kg și zi, a doua reducere a dozei de ribavirină este la 8 mg/kg și zi.

Nota 2: la pacienții adulți, prima reducere a dozei de ViraferonPeg este la 1 $\mu\text{g/kg}$ și săptămână. Dacă este necesar, o a 2-a reducere a dozei de ViraferonPeg este la 0,5 $\mu\text{g/kg}$ și săptămână. Pentru pacienții tratați doar cu ViraferonPeg: pentru a reduce doza, consultați ghidul referitor la reducerea dozelor în monoterapie.

La copii și adolescenți, prima reducere a dozei de ViraferonPeg este la 40 $\mu\text{g/m}^2$ și săptămână, a doua reducere a dozei de ViraferonPeg este la 20 $\mu\text{g/m}^2$ și săptămână.

Reducerea dozei de ViraferonPeg la adulți se poate face prin reducerea volumului recomandat sau utilizând o concentrație mai mică, așa cum este prezentat în **Tabelul 2b**. Reducerea dozei de

ViraferonPeg la copii și adolescenți este realizată prin modificarea dozei recomandate în cadrul unui proces în două etape, de la doza inițială de start de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână la 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână, apoi la 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână, dacă este necesar.

Tabel 2b Scăderea în două etape a dozei de ViraferonPeg în tratamentul asociat la adulți

Prima reducere a dozei la ViraferonPeg 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$				A doua reducere a dozei la ViraferonPeg 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$			
Greutatea corporală (kg)	Concentrația de ViraferonPeg ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Cantitatea de Viraferon Peg pentru administrare (μg)	Volumul de Viraferon Peg pentru administrare (ml)	Greutatea corporală (kg)	Concentrația de ViraferonPeg ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Cantitatea de Viraferon Peg pentru administrare (μg)	Volumul de Viraferon Peg pentru administrare (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Instrucțiuni de reducere a dozelor de ViraferonPeg administrat în monoterapie la adulți

Instrucțiunile de modificare a dozelor la pacienții adulți la care se administrează ViraferonPeg în monoterapie sunt prezentate în **Tabelul 3a**.

Tabel 3a Instrucțiuni de modificare a dozelor de ViraferonPeg administrat în monoterapie la adulți, pe baza parametrilor de laborator

Rezultatele testelor de laborator	Se reduce la jumătate doza de ViraferonPeg dacă:	Se întrerupe terapia cu ViraferonPeg dacă:
Neutrofile	$\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ și $< 0,75 \times 10^9/\text{l}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{l}$
Trombocite	$\geq 25 \times 10^9/\text{l}$ și $< 50 \times 10^9/\text{l}$	$< 25 \times 10^9/\text{l}$

La pacienții adulți la care se administrează ViraferonPeg 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în monoterapie, reducerea dozei se poate realiza prin reducerea volumului recomandat cu jumătate, așa cum este prezentat în **Tabelul 3b**.

Tabel 3b Reducerea dozei de ViraferonPeg (0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) în regimul de monoterapie cu 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ la adulți

Greutatea corporală (kg)	Concentrația de ViraferonPeg ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Cantitatea de ViraferonPeg pentru administrare (μg)	Volumul de ViraferonPeg pentru administrare (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2

Greutatea corporală (kg)	Concentrația de ViraferonPeg (μg/0,5 ml)	Cantitatea de ViraferonPeg pentru administrare (μg)	Volumul de ViraferonPeg pentru administrare (ml)
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Doza minimă furnizată de stiloul injector (pen) este 0,2 ml.

* Trebuie utilizat flaconul.

** Pentru pacienți > 120 kg, doza de ViraferonPeg se calculează pe baza greutății individuale a pacientului. Este posibil să fie necesare doze variate de ViraferonPeg incluzând asocieri de concentrații și volume.

La pacienții adulți la care se administrează ViraferonPeg 1,0 μg/kg în monoterapie, reducerea dozei poate fi realizată prin scăderea volumului cu jumătate sau utilizând o concentrație mai mică, așa cum este prezentat în **Tabelul 3c**.

Tabel 3c Reducerea dozei de ViraferonPeg (0,5 μg/kg) în regimul de monoterapie cu 1,0 μg/kg la adulți

Greutate (kg)	Concentrație de ViraferonPeg (μg/0,5 ml)	Cantitatea de ViraferonPeg pentru administrare (μg)	Volumul de ViraferonPeg pentru administrare (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Doza minimă furnizată de stiloul injector (pen) este 0,2 ml.

* Trebuie utilizat flaconul.

** Pentru pacienți > 120 kg, doza de ViraferonPeg se calculează pe baza greutății individuale a pacientului. Este posibil să fie necesare doze variate de ViraferonPeg incluzând asocieri de concentrații și volume.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Monoterapie

ViraferonPeg trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min.), doza inițială de ViraferonPeg trebuie scăzută cu 25%. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min.), doza inițială de ViraferonPeg trebuie scăzută cu 50%. Nu există date disponibile privind utilizarea ViraferonPeg la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min. (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență renală severă, inclusiv cei hemodializați, trebuie monitorizați cu atenție. Dacă funcția renală se alterează pe durata tratamentului, tratamentul cu ViraferonPeg trebuie întrerupt.

Tratamentul asociat

Pacienții cu clearance al creatininei < 50 ml/minut nu trebuie tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină (vezi RCP pentru ribavirină). Atunci când este administrat în terapie asociată, pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu mai multă atenție în ceea ce privește apariția anemiei.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu ViraferonPeg nu au fost evaluate la pacienții cu disfuncție hepatică severă, de aceea ViraferonPeg nu trebuie utilizat la acești pacienți.

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Pentru ViraferonPeg nu există modificări farmacocinetice aparente determinate de vârsta pacienților. Datele obținute la pacienții vârstnici cărora li s-a administrat o singură doză de ViraferonPeg nu sugerează necesitatea modificării dozei de ViraferonPeg în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

ViraferonPeg poate fi utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de cel puțin 3 ani și adolescenți.

Mod de administrare

ViraferonPeg trebuie administrat ca o injecție subcutanată. Pentru instrucțiuni privind manipularea vezi pct. 6.6. Pacienții își pot injecta singuri ViraferonPeg dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare interferon sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Istoric de afecțiune cardiacă preexistentă severă, inclusiv afecțiune cardiacă metastabilă sau necontrolată, în ultimele șase luni (vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni medicale severe debilitante;
- Hepatită autoimună sau istoric de boală autoimună;
- Disfuncție hepatică severă sau ciroză hepatică decompensată;
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin terapie convențională;
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC);
- În cazul pacienților cu VHC/HIV cu ciroză și un scor Child-Pugh ≥ 6 .
- Administrarea asociată de ViraferonPeg și telbivudina.

Copii și adolescenți

- Afecțiuni psihice severe, în prezent sau în antecedente, îndeosebi depresie severă, idei suicidare sau tentativă de suicid.

Terapie asociată

A se citi și RCP-urile pentru ribavirină și boceprevir în cazul în care ViraferonPeg va fi administrat în terapie asociată la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice și ale Sistemului Nervos Central (SNC)

În cursul administrării ViraferonPeg și chiar după întreruperea tratamentului, mai ales în perioada de urmărire de 6 luni la unii pacienți s-au observat reacții adverse severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeați suicidare și tentativă de suicid. Alte reacții adverse la nivelul SNC, manifestate prin comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora, cum ar fi ideeați de omucidere), tulburări bipolare, furie, stare de confuzie sau alte tipuri de alterare a statusului mintal au fost observate la pacienți cărora li s-au administrat interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se putea observa orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere severitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele psihice persistă sau se agravează sau se semnalează ideeați suicidare sau de omucidere, se întrerupe administrarea ViraferonPeg, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienții cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente

Dacă tratamentul cu peginterferon alfa-2b este considerat necesar la pacienții adulți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente, acesta trebuie inițiat numai după ce au fost asigurate un diagnostic individualizat corespunzător și un control terapeutic al tulburării psihice.

- Utilizarea ViraferonPeg la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3). La copiii și adolescenții tratați cu interferon alfa-2b în asociere cu ribavirină, au fost raportate mai frecvent idei suicidare și tentative de suicid comparativ cu pacienții

adulți (2,4% comparativ cu 1%) în timpul tratamentului și în perioada de 6 luni după tratament. Ca și la pacienții adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență).

Pacienți care utilizează/consumă abuziv o substanță

Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool, cannabis etc.) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau exacerbară tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți)

În timpul terapiei care durează până la 48 de săptămâni, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibare a creșterii. Datele pe termen lung disponibile la copiii tratați prin terapie combinată cu interferon pegilat/ribavirină indică o scădere substanțială a creșterii. Treizeci și doi la sută (30/94) dintre pacienți au demonstrat o scădere a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei > 15 percentile la 5 ani după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Evaluarea raportului beneficiu/risc la copii în funcție de fiecare caz în parte

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1).

- Este important de luat în considerare faptul că tratamentul asociat induce o inhibare a creșterii care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți.
- Riscul trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii la copil, cum sunt datele evidente de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiunile concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (genotipul VHC și încărcarea virală).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Deși datele sunt limitate, nu au fost observate efecte pe termen lung asupra maturizării sexuale pe parcursul studiului observațional de urmărire cu durată de 5 ani.

Cazuri semnificative de oboseală și comă, inclusiv de encefalopatie, au fost observate la unii pacienți, mai ales vârstnici, tratați cu doze mai mari pentru afecțiuni oncologice. Deși aceste reacții sunt în general reversibile, la câțiva pacienți remiterea completă a acestora a necesitat până la 3 săptămâni. Foarte rar, au apărut convulsii după administrarea unor doze mari de interferon alfa.

Tuturor pacienților cu hepatită cronică C participanți la studiile selectate li s-a efectuat o puncție hepatică înainte de includere, dar în anumite cazuri (de exemplu pacienți cu genotip 2 și 3), tratamentul poate fi posibil fără confirmare histologică. Trebuie consultate schemele actuale de tratament în vederea necesității efectuării unei puncții hepatice înainte de începerea tratamentului.

Hipersensibilitate acută

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie) s-au observat rar în timpul tratamentului cu interferon alfa-2b. Dacă în timpul tratamentului cu ViraferonPeg apare o astfel de reacție, tratamentul trebuie întrerupt și instituită imediat terapie medicală corespunzătoare. Erupțiile cutanate tranzitorii nu necesită întreruperea tratamentului.

Aparat cardiovascular

La fel ca în cazul interferonului alfa-2b, pacienții adulți cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente tratați cu ViraferonPeg, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înainte și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu ViraferonPeg. Nu sunt disponibile date la copiii și adolescenții cu antecedente de boală cardiacă.

Afectare hepatică

ViraferonPeg crește riscul de decompensare hepatică și deces la pacienții cu ciroză hepatică. La fel ca în cazul tuturor tipurilor de interferon, tratamentul cu ViraferonPeg trebuie întrerupt la pacienții la care se semnalează prelungirea markerilor coagulării, ceea ce poate indica decompensarea hepatică. Enzimele hepatice și funcția hepatică trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu ciroză hepatică.

Pirexie

Deși febra poate fi asociată sindromului pseudogripal, semnalat în mod frecvent în cursul terapiei cu interferon, trebuie eliminate alte cauze ale febrei persistente.

Hidratare

Pacienților aflați în tratament cu ViraferonPeg trebuie să li se mențină o hidratare adecvată, deoarece la unii pacienți tratați cu interferon alfa s-a observat hipotensiune arterială produsă de depleție lichidiană. Uneori poate fi necesară refacerea necesarului de fluide.

Modificări pulmonare

În rândul pacienților tratați cu interferon alfa, s-au semnalat infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonie, ocazional cu consecințe letale. La orice pacient care prezintă pirexie, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii este necesară radiografia toracică. Dacă radiografia toracică arată infiltrate pulmonare sau dacă există dovezi de insuficiență pulmonară, pacientul va fi monitorizat cu atenție, iar, dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa se va întrerupe. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi pot să determine dispariția reacțiilor adverse pulmonare.

Boli autoimune

În cursul tratamentului cu interferon alfa, a fost semnalată apariția de autoanticorpi sau afecțiuni autoimune. Pacienții predispuși la apariția de afecțiuni autoimune pot prezenta un risc crescut. Pacienții care prezintă semne și simptome compatibile cu afecțiuni autoimune trebuie evaluați cu atenție și trebuie restabilit raportul beneficiu-risc al tratamentului continuu cu interferoni (vezi de asemenea pct. 4.4 Modificări tiroidiene și pct. 4.8).

La pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatorie granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și pielea. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Modificări oculare

Tulburări oftalmologice, incluzând hemoragii retiniene, exsudate retiniene, dezlipire de retină seroasă și ocluzia arterei sau venei retiniene, au fost semnalate rar după tratamentul cu interferoni alfa (vezi pct. 4.8). Toți pacienții trebuie să facă un examen oftalmologic la începutul tratamentului. Orice pacient care acuză simptome oculare, inclusiv pierderea acuității vizuale sau a câmpului vizual, trebuie supus imediat unui examen oftalmologic complet. Este necesară examinarea oftalmologică periodică în cursul tratamentului cu ViraferonPeg la pacienții care prezintă afecțiuni care pot fi asociate cu retinopatia, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ViraferonPeg la pacienții la care apar afecțiuni oculare noi sau agravarea celor existente.

Modificări tiroidiene

Rar, pacienții adulți cărora li se administrează interferon alfa pentru tratarea hepatitei cronice C dezvoltă tulburări tiroidiene, fie hipotiroidie, fie hipertiroidie. Aproximativ 21% din copiii tratați cu tratamentul de asociere ViraferonPeg/ribavirină au prezentat creșteri ale hormonului stimulant tiroidian (TSH). Alți aproximativ 2% au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normale. Înainte de inițierea tratamentului cu ViraferonPeg, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Dacă, în cursul tratamentului, un pacient dezvoltă simptome care evidențiază o posibilă disfuncție tiroidiană, este necesară determinarea valorilor concentrației plasmatice a TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu ViraferonPeg poate fi continuat dacă valorile concentrației plasmatice de TSH pot fi menținute în limite normale ca urmare a administrării unui tratament medicamentos. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Tulburări metabolice

Au fost semnalate cazuri de hipertrigliceridemie și agravarea uneori severă a acesteia. De aceea, se recomandă monitorizarea valorilor concentrațiilor plasmatice de lipide.

Infecție concomitentă HIV/VHC

Toxicitatea mitocondrială și acidoza lactică

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează Terapie Anti-Retrovirală cu Activitate Intensă (TARAI), pot prezenta risc crescut de apariție a acidozei lactice. Adăugarea ViraferonPeg și ribavirinei la TARAI trebuie să se facă cu precauție (vezi RCP pentru ribavirină).

Decompensarea hepatică în cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV cu ciroză avansată

Pacienții cu infecție concomitentă, cu ciroză avansată, cărora li se administrează TARAI pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică sau deces. Tratamentul suplimentar cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acest grup de pacienți. Alți factori inițiali care se pot asocia cu un risc mai mare de decompensare hepatică în cazul pacienților cu infecție concomitentă sunt tratamentul cu didanozină și concentrația serică crescută de bilirubină.

Pacienții cu infecție concomitentă care urmează atât tratament antiretroviral (ARV), cât și tratament antihepatitic, trebuie urmăriți îndeaproape, prin evaluarea scorului Child-Pugh pe durata tratamentului. La pacienții care evoluează către decompensare hepatică, tratamentul antihepatitic trebuie întrerupt imediat iar tratamentul ARV trebuie reevaluat.

Anomalii hematologice la pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV

Pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV care urmează tratament cu peginterferon alfa-2b/ribavirină și TARAI pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anomalii hematologice (cum ar fi neutropenie, trombocitopenie și anemie) în comparație cu pacienții care au doar monoinfecție cu VHC. Deși majoritatea acestor reacții pot fi controlate prin reducerea dozelor, în cazul acestui grup de pacienți trebuie urmat un protocol de urmărire a parametrilor hematologici (vezi pct. 4.2 și mai jos „Investigații de laborator” și pct. 4.8).

Pacienții la care se administrează asocierea terapeutică ViraferonPeg și ribavirină împreună cu zidovudină prezintă un risc crescut de a dezvolta anemie și, prin urmare, utilizarea concomitentă a acestei asocieri cu zidovudină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu număr scăzut de CD4

În cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV, sunt disponibile date limitate (N = 25) în ceea ce privește eficacitatea și siguranța în cazul subiecților cu CD4 sub 200 celule/ μ l. Se recomandă astfel prudență la administrarea tratamentului în cazul pacienților cu număr scăzut de CD4.

A se consulta și RCP-urile pentru celelalte medicamente antiretrovirale care vor fi administrate în asociere cu terapia anti VHC, pentru stabilirea și gestionarea toxicității specifice fiecărui medicament, cât și a potențialelor suprapuneri ale efectelor toxice ale ViraferonPeg în asociere cu ribavirină.

Infecție concomitentă VHC/VHB

La pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C tratați cu interferon au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B (unele cu consecințe grave). Se pare că frecvența acestei reactivări este scăzută.

Toți pacienții trebuie să fie testați pentru existența hepatitei B înaintea inițierii tratamentului cu interferon pentru hepatită C; ulterior, pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Tulburări dentare și parodontale

Tulburările dentare și parodontale care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat tratament asociat ViraferonPeg și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale în cazul administrării pe termen lung a tratamentului asociat cu ViraferonPeg și ribavirină. Pacienții trebuie să se spele pe dinți de două ori pe zi și să facă examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot să prezinte vărsături. Dacă această reacție apare, pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească bine gura după fiecare episod.

Transplant de organe

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării ViraferonPeg în monoterapie sau în asociere cu ribavirină pentru tratamentul hepatitei C, la pacienții cu transplant hepatic sau de alte organe. Date preliminare arată că tratamentul cu interferon alfa poate fi asociat cu o rată crescută a rejetului de grefă renală. De asemenea, s-a raportat și rejet de grefă hepatică.

Alte modificări

Având în vedere raportările care semnalează agravarea bolii psoriazice preexistente și a sarcoidozei de către interferonul alfa, utilizarea ViraferonPeg la pacienții cu psoriazis sau sarcoidoză se recomandă numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial.

Teste de laborator

Înainte de începerea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuate teste hematologice standard, ale biochimiei sângelui și ale funcției tiroidiene. Valorile bazale considerate acceptabile înainte de începerea tratamentului cu ViraferonPeg sunt:

- | | |
|---|----------------------------------|
| • Trombocite | $\geq 100000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofile | $\geq 1500/\text{mm}^3$ |
| • Valoarea concentrației plasmatice a TSH | trebuie să fie în limite normale |

Testele de laborator se vor efectua în săptămânile 2 și 4 de tratament și, ulterior, periodic, conform indicațiilor clinice. Valorile ARN-VHC trebuie măsurate periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Monoterapie de întreținere pe termen lung

Într-un studiu clinic, în care peginterferon alfa-2b a fost administrat la doza minimă ($0,5 \mu\text{g/kg/săptămână}$), s-a demonstrat că nu prezintă eficacitate când este administrat în monoterapie ca tratament de întreținere pe termen lung (cu o durată medie de 2,5 ani) pentru prevenirea progresiei afecțiunii la pacienții cu ciroză hepatică compensată care nu au răspuns la tratament. Nu s-a observat nici un efect semnificativ statistic la momentul apariției primului eveniment clinic (decompensare hepatică, carcinom hepatocelular, deces și/sau transplant de ficat) comparativ cu absența tratamentului. Prin urmare, nu trebuie administrat ViraferonPeg ca și tratament de întreținere pe termen lung în monoterapie.

Informații importante privind unele componente ale ViraferonPeg

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză – galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 0,7 ml, adică în principiu „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Telbivudină

Un studiu clinic care a investigat administrarea asociată de telbivudină, 600 mg pe zi, cu interferon pegilat alfa-2a, 180 micrograme, administrat subcutanat o dată pe săptămână, indică faptul că această asocieră este corelată cu un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Mecanismul care stă la baza acestor evenimente nu este cunoscut (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5 din RCP-ul medicamentului telbivudină). Mai mult, siguranța și eficacitatea administrării de telbivudină în asocieră cu interferonii în tratamentul hepatitei cronice tip B nu au fost demonstrate. Prin urmare, administrarea asociată de ViraferonPeg și telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Metadonă

La pacienții cu hepatită cronică C netratați anterior cu peginterferon alfa-2b și care erau în tratament de întreținere cu doză stabilă de metadonă, administrarea suplimentară de ViraferonPeg 1,5 micrograme/kg și săptămână, subcutanat timp de 4 săptămâni, a crescut ASC a R-metadonei cu aproximativ 15% (Î 95% pentru raportul estimativ al ASC 103 – 128%). Semnificația clinică a acestei constatări este necunoscută; cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de accentuare a efectului sedativ, cât și pentru depresia respiratorie. Riscul de prelungire a intervalului QTc trebuie luat în considerare în special la pacienții cărora li se administrează o doză mare de metadonă.

Efectul peginterferon alfa-2b asupra medicamentelor administrate concomitent

Potențiala interacțiune a peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) cu substraturile enzimelor metabolice a fost evaluată în 3 studii de farmacologie clinică cu doze multiple. În aceste studii, au fost investigate efectele regimurilor terapeutice cu doze multiple ale peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) la subiecți cu hepatită C (1,5 mcg/săptămână) sau la subiecți sănătoși (1 mcg/săptămână sau 3 mcg/săptămână) (**Tabelul 4**). Nu a fost observată o interacțiune farmacodinamică semnificativă clinic între peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) și tolbutamidă, midazolam sau clonidină; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei atunci când peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de izoenzimele CYP2C9, CYP3A4 și N-acetiltransferază. Administrarea concomitentă a peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) cu cafeină sau desipramină a crescut ușor expunerea cafeinei și desipraminei. Atunci când pacienților li se administrează ViraferonPeg concomitent cu medicamente metabolizate de izoenzima CYP1A2 sau izoenzima CYP2D6, este puțin probabil ca nivelul scăderii activității citocromului P 450 să aibă un impact clinic, cu excepția medicamentelor care au o fereastră terapeutică îngustă (**Tabelul 5**).

Tabel 4 Efectul peginterferon alfa-2b asupra medicamentelor administrate concomitent

Medicamentul administrat concomitent	Doza de peginterferon alfa-2b	Populația din studiu	Raportul mediei geometrice (Raportul cu/fără peginterferon alfa-2b)	
			ASC (Î 90%)	C _{max} (Î 90%)
Cafeină (substrat al izoenzimei CYP1A2)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/săptămână (2 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamidă (substrat CYP2C9)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mcg/kg/săptămână (2 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)

Medicamentul administrat concomitent	Doza de peginterferon alfa-2b	Populația din studiu	Raportul mediei geometrice (Raportul cu/fără peginterferon alfa-2b)	
			ASC (Î 90%)	C _{max} (Î 90%)
Dextrometorfan bromhidrat (substrat al enzimelor CYP2D6 și CYP3A)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramină (substrat al enzimei CYP2D6)	3 mcg/kg/săptămână (2 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (substrat al izoenzimei CYP3A4)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,91, 1,33)
	1 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,53 (1,15, 1,53)
	3 mcg/kg/săptămână (2 săptămâni)	Subiecți sănătoși (N=13)	1,18 (1,06, 1,31)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapsonă (substrat N-acetiltransferază)	1,5 mcg/kg/săptămână (4 săptămâni)	Subiecți cu hepatită cronică C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Calculat pe baza datelor colectate din urină într-un interval de 48 ore

Calculat pe baza datelor colectate din urină într-un interval de 24 ore

Tabel 5 Precauții pentru administrarea concomitentă (ViraferonPeg trebuie administrat cu atenție atunci când este administrat concomitent cu următoarele medicamente)

Medicamente	Semne, simptome și tratament	Mecanism și factori de risc
Teofilină	Administrarea concomitentă a teofilinei cu medicamentul (ViraferonPeg) poate crește concentrațiile sanguine ale teofilinei. Se recomandă administrarea concomitentă atentă a teofilinei cu medicamentul (ViraferonPeg). Trebuie să se facă referire la prospectul teofilinei în cazul administrării concomitente cu medicamentul (ViraferonPeg)	Metabolizarea teofilinei este suprimată de către acțiunea inhibitoare a medicamentului (ViraferonPeg) asupra izoenzimei CYP1A2.
Tioridazină	Administrarea concomitentă a tioridazinei cu medicamentul (ViraferonPeg) poate crește concentrațiile sanguine ale tioridazinei. Se recomandă administrarea concomitentă atentă a tioridazinei cu medicamentul (ViraferonPeg). Trebuie să se facă referire la prospectul tioridazinei în cazul administrării concomitente cu medicamentul (ViraferonPeg)	Metabolizarea tioridazinei este suprimată de către acțiunea inhibitoare a medicamentului (ViraferonPeg) asupra izoenzimei CYP2D6.
Teofilină, Antipirină, Warfarină	Creșterea concentrațiilor sanguine ale acestor medicamente a fost raportată în cazul administrării concomitente cu alte medicamente care conțin interferon, prin urmare, se recomandă prudență.	Metabolizarea altor medicamente la nivel hepatic poate fi suprimată.

Medicamente	Semne, simptome și tratament	Mecanism și factori de risc
Zidovudină	În cazul administrării concomitente cu alte medicamente care conțin interferon, efectul de supresie asupra funcției măduvei osoase poate fi accentuat și poate să apară agravarea reducerii celulelor din sânge, cum este scăderea numărului de leucocite.	Mecanismul de acțiune este necunoscut, dar se consideră că ambele medicamente au efecte de deprimare a măduvei osoase.
Tratament imunosupresor	În cazul administrării concomitente cu alte medicamente care conțin interferon, efectul tratamentului imunosupresor poate fi scăzut la pacienții cărora li s-a efectuat un transplant (de rinichi, măduvă osoasă, etc.).	Se consideră că pot să apară reacții de respingere a grefei.

Într-un studiu farmacocinetic cu doze multiple, nu s-au observat interacțiuni între ViraferonPeg și ribavirină.

Infecția concomitentă VHC/HIV

Analogi nucleozidici:

Utilizarea analogilor nucleozidici în monoterapie sau în asocieri cu alte nucleozide determină acidoză lactică. Farmacologic, ribavirina stimulează formarea metaboliților fosforilați ai nucleozidelor purinice *in vitro*. Această acțiune poate crește riscul de acidoză lactică indusă de analogii nucleozidici purinici (de exemplu: didanozină sau abacavir). Nu se recomandă administrarea concomitentă de ribavirină și didanozină. Au fost raportate cazuri de toxicitate mitocondrială, în special acidoză lactică și pancreatită, uneori letale (vezi RCP-ul pentru ribavirină).

A fost raportată exacerbarea anemiei determinată de ribavirină, atunci când zidovudina face parte din regimul terapeutic al HIV, deși mecanismele exacte rămân încă neelucidate. Utilizarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudina nu este recomandată din cauza unui risc crescut de anemie (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei într-un tratament combinat antiretroviral (TAR), dacă acesta a fost stabilit deja. Acest fapt este important în special în cazul pacienților cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

ViraferonPeg se recomandă la femeile cu potențial fertil numai dacă utilizează mijloace de contracepție eficiente pe durata tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Se impune precauție extremă la pacientele și partenerile pacienților cărora li se administrează ViraferonPeg în asocieri cu ribavirină pentru a evita sarcina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Pacienții de sex masculin sau partenerile lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP-ul pentru ribavirină).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). S-a constatat că interferonul alfa-2b provoacă avort la primat. Un astfel de efect este probabil și pentru ViraferonPeg.

Riscul potențial pentru om este necunoscut. ViraferonPeg se va utiliza în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Ribavirina determină malformații congenitale grave când este administrată în timpul sarcinii; ca urmare, tratamentul cu ribavirină este contraindicat la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele matern. Ca urmare a posibilelor reacții adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă înaintea instituirii tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date disponibile cu privire la efectele potențiale ale tratamentului cu ViraferonPeg asupra fertilității la bărbați sau femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care dezvoltă oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului cu ViraferonPeg trebuie avertizați să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Adulți

Terapie triplă

A se consulta RCP-ul pentru boceprevir.

Terapie dublă și monoterapie

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse legate de tratament raportate în timpul studiilor clinice cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină la adulți, întâlnite la mai mult de jumătate din subiecții studiului, au fost oboseală, cefalee, și reacții la nivelul locului de administrare. Alte reacții adverse raportate la peste 25% dintre subiecți au fost greață, frisoane, insomnie, anemie, febră, mialgii, astenie, durere, alopecie, anorexie, scădere ponderală, depresie, erupție și iritabilitate. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au avut o intensitate ușoară până la moderată și au putut fi tratate fără a fi necesară modificarea dozelor sau întreruperea terapiei. Oboseala, alopecia, pruritul, greața, anorexia, scăderea ponderală, iritabilitatea și insomnia au apărut cu o rată semnificativ mai mică la pacienții tratați cu ViraferonPeg în monoterapie comparativ cu cei tratați cu terapie combinată (vezi **Tabelul 6**).

Lista reacțiilor adverse în funcție de gradul de gravitate

Următoarele reacții adverse asociate tratamentului au fost raportate la adulți în studiile clinice sau în cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu peginterferon alfa-2b, inclusiv monoterapia cu ViraferonPeg sau ViraferonPeg/ribavirină. Aceste reacții sunt prezentate în **Tabelul 6** conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 6 Reacțiile adverse raportate la adulți în studii clinice sau în cursul monitorizării după punerea pe piață la pacienții tratați cu peginterferon alfa-2b, incluzând monoterapia cu ViraferonPeg sau asocierea ViraferonPeg + ribavirină

Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecție virală*, faringită*
Frecvente:	Infecție bacteriană (incluzând sepsis), infecție fungică, gripă, infecții ale tractului respirator superior, bronșită, herpes simplex, sinuzită, otită medie, rinită
Mai puțin frecvente:	Infecții la locul injectării, infecții ale tractului respirator inferior
Cu frecvență necunoscută:	Reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHC/VHB

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie
Frecvente:	Anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie
Foarte rare:	Anemie aplastică
Necunoscute:	Aplazie exclusiv a liniei eritrocitare
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente:	Hipersensibilitate la medicament
Rare:	Sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de hipersensibilitate acută, incluzând angioedem, anafilaxie și reacții anafilactice, incluzând șoc anafilactic, purpură trombocitopenică idiopatică, purpură trombocitopenică trombotică, lupus eritematos sistemic
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism, hipertiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hipocalcemie, hiperuricemie, deshidratare, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente:	Diabet zaharat, hipertrigliceridemie
Rare	Cetoacidoză diabetică
Tulburări psihice	
Foarte frecvente:	Depresie, anxietate*, labilitate emoțională*, tulburări de concentrare, insomnie
Frecvente:	Agresivitate, agitație, furie, alterare a dispoziției, tulburări de comportament, nervozitate, tulburări ale somnului, scădere a libidoului, apatie, vise anormale, plâns
Mai puțin frecvente:	Suicid, tentative de suicid, idei suicidare, psihoză, halucinații, atacuri de panică
Rare:	Boală bipolară
Cu frecvență necunoscută:	Ideație de omucidere, manie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli
Frecvente:	Anexie, afectarea memoriei, sincopă, migrenă, ataxie, confuzie, nevralgie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, hipertonie, somnolență, perturbarea atenției, tremor, disgeuzie
Mai puțin frecvente:	Neuropatie, neuropatie periferică
Rare:	Convulsii
Foarte rare:	Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, encefalopatie
Cu frecvență necunoscută:	Paralizie facială, mononeuropatii
Tulburări oculare	
Frecvente:	Tulburări de vedere, vedere încețoșată, fotofobie, conjunctivită, iritație oculară, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară, xeroftalmie
Mai puțin frecvente:	Exsudate retiniene
Rare:	Pierdere a acuității vizuale sau micșorare a câmpului vizual, hemoragie retiniană, retinopatie, ocluzie a arterei retiniene, ocluzie a venei retiniene, nevrită optică, edem papilar, edem macular
Cu frecvență necunoscută:	Dezlipire de retină seroasă

Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Tulburări/pierderi ale auzului, tinitus, vertij
Mai puțin frecvente	Durere auriculară
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Palpitații, tahicardie
Mai puțin frecvente:	Infarct miocardic
Rare:	Insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatie, aritmii, pericardită
Foarte rare:	Ischemie cardiacă
Cu frecvență necunoscută:	Efuzie pericardică
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, hiperemie facială
Rare:	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Dispnee*, tuse*
Frecvente:	Disfonie, epistaxis, tulburări respiratorii, congestie a tractului respirator, congestie sinusală, congestie nazală, rinoree, creștere a secreției la nivelul căilor aeriene superioare, durere faringo-laringiană
Foarte rare:	Boală pulmonară interstițială
Cu frecvență necunoscută:	Fibroză pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Vărsături*, greață, durere abdominală, diaree, xerostomie*
Frecvente:	Dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, stomatită, ulceratie bucală, glosodinie, sângerare gingivală, constipație, flatulență, hemoroizi, cheilită, distensie abdominală, gingivită, glosită, tulburări ale dinților
Mai puțin frecvente:	Pancreatită, durere la nivelul cavității bucale
Rare:	Colită ischemică
Foarte rare:	Colită ulcerativă
Cu frecvență necunoscută	Pigmentarea limbii
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Hipertrofia hepatică, hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, prurit*, xerodermie*, erupție cutanată tranzitorie*
Frecvente:	Psoriazis, reacție de fotosensibilitate, erupție maculo-papulară, dermatită, erupție eritematoasă, eczemă, transpirații nocturne, hiperhidroză, acnee, furuncule, eritem, urticarie, textură anormală a părului, afecțiuni ale unghiilor
Rare:	Sarcoidoză cutanată
Foarte rare:	Sindrom Stevens Johnson, necroză epidermică toxică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Mialgie, artralgie, durere musculoscheletală
Frecvente:	Artrită, durere lombară, spasme musculare, dureri ale extremităților
Mai puțin frecvente:	Dureri osoase, slăbiciune musculară
Rare:	Rabdomioliză, miozită, artrită reumatoidă
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente, poliurie, anomalii ale urinei
Rare:	Insuficiență renală, alterare a funcției renale
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	Amenoree, mastodinie, menoragie, tulburări menstruale, tulburări ovariene, tulburări vaginale, disfuncție sexuală, prostatită, disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Reacție la locul injectării*, inflamație la locul injectării, oboseală, astenie, iritabilitate, frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, durere
Frecvente:	Durere toracică, disconfort toracic, durere la locul injectării, stare generală de rău, edem facial, edem periferic, stare anormală, sete
Rare:	Necroză la locul injectării
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate

* Aceste reacții adverse au fost frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) în studiile clinice la pacienții tratați cu ViraferonPeg în monoterapie

Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară

Descrierea reacțiilor adverse selectate la adulți

Majoritatea cazurilor de neutropenie și trombocitopenie au fost ușoare (OMS gradele 1 și 2). Au existat câteva cazuri de neutropenie mai severă la pacienții tratați cu doza recomandată de ViraferonPeg în asociere cu ribavirină (OMS gradul 3: 39 din 186 [21%]; și OMS gradul 4: 13 din 186 [7%]).

Într-un studiu clinic, la aproximativ 1,2% din pacienții tratați cu ViraferonPeg sau interferon alfa-2b în asociere cu ribavirină au fost raportate în timpul tratamentului evenimente psihice care pun în pericol viața pacienților. Aceste evenimente au inclus ideea de suicidară și tentativa de suicid (vezi pct. 4.4).

Evenimentele adverse cardiovasculare (CDV), mai ales aritmiile, au fost aparent corelate în principal cu afecțiuni CDV preexistente și tratamente anterioare cu agenți cardiotonici (vezi pct. 4.4). La pacienții fără dovezi de afectare cardiacă anterioară a fost raportată aritmia cardiomiopatie care poate fi reversibilă după întreruperea interferonului alfa.

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la începutul tratamentului cu interferon alfa.

Alte afecțiuni oftalmologice rar raportate după interferoni alfa includ retinopatii (inclusiv edem macular), hemoragii retiniene, occluderea arterei sau venei retiniene, exsudate retiniene, pierderea acuității vizuale sau a câmpului vizual, nevrită optică și edem papilar (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu o varietate largă de tulburări autoimune sau mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii inclusiv mononeuropatii și sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (vezi și pct. 4.4).

Pacienți cu infecție concomitentă VHC/HIV

Sumarul profilului de siguranță

În cazul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV care urmează tratament cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină, alte reacții adverse (care nu au fost raportate în cadrul grupului de pacienți cu mono-infecție) care au fost raportate în studii extinse cu o frecvență $> 5\%$ au fost: candidoza orală (14%), lipodistrofia dobândită (13%), scăderea numărului de limfocite CD4 (8%), reducerea apetitului alimentar (8%), creșterea concentrației gama-glutamyl transferazei (9%), dorsiagii (5%), creșterea concentrației amilazei sanguine (6%), creșterea concentrației acidului lactic în sânge (5%), citoliză hepatică (6%), creșterea concentrației serice a lipazei (6%) și dureri la nivelul membrelor (6%).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitatea mitocondrială

Toxicitatea mitocondrială și acidoza lactică au fost raportate în cazul pacienților HIV-pozitivi la care s-au administrat INRT, în asociere cu ribavirină pentru infecția concomitentă cu VHC (vezi pct. 4.4).

Valori de laborator pentru pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV

Deși efectele toxice hematologice cum ar fi neutropenia, trombocitopenia și anemia au apărut mai frecvent în rândul pacienților cu infecție concomitentă VHC/HIV, majoritatea au putut fi controlate prin modificarea dozelor și rar au necesitat o întrerupere prematură a tratamentului (vezi pct. 4.4). Anomaliile hematologice au fost raportate mai frecvent printre pacienții tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină, în comparație cu cei tratați cu interferon alfa-2b în asociere cu ribavirină. În Studiul 1 (vezi pct. 5.1), scăderea numărului absolut de neutrofile sub 500 celule/mm³ a fost observată la 4% (8/194) dintre pacienți și scăderea numărului de trombocite sub 50000 celule/mm³ a fost observată la 4% (8/194) dintre pacienții care au primit ViraferonPeg în asociere cu ribavirină. Anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) a fost raportată la 12% (23/194) dintre pacienții tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină.

Scăderea numărului limfocitelor CD4

Tratamentul cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină a fost asociat cu o scădere a numărului absolut de celule CD4+ în primele 4 săptămâni, fără a fi însoțit și de o scădere a procentului de celule CD4+. Scăderea numărului absolut de celule CD4+ a fost reversibilă în urma reducerii dozelor sau întreruperii tratamentului. Utilizarea ViraferonPeg în asociere cu ribavirină nu a avut un impact negativ observabil asupra controlului viremiei HIV pe perioada tratamentului sau a urmăririi post-tratament. Sunt disponibile date limitate în ce privește siguranța (N = 25) în cazul pacienților cu infecție concomitentă cu număr de celule CD4+ < 200/μl (vezi pct. 4.4).

Vă rugăm să citiți și RCP-urile celorlalte medicamente antiretrovirale care vor fi administrate în asociere cu terapia VHC, pentru stabilirea și gestionarea toxicității specifice fiecărui produs, cât și a potențialelor suprapuneri ale efectelor toxice ale ViraferonPeg în asociere cu ribavirină.

Copii și adolescenți

Sumarul profilului de siguranță

Într-un studiu clinic cu 107 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de la 3 la 17 ani) care au primit tratamentul în asociere ViraferonPeg și ribavirină, au fost necesare modificări ale dozei la 25% dintre pacienți, cel mai frecvent din cauza scăderii în greutate, anemiei și neutropeniei. În general, profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitoare la inhibarea creșterii. În timpul tratamentului în asociere cu ViraferonPeg și ribavirină pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii, care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți (vezi pct. 4.4). Scăderea în greutate și inhibarea creșterii au fost observate foarte frecvent în timpul tratamentului (la terminarea tratamentului, scăderea medie față de valorile inițiale a centilelor pentru greutate și înălțime a fost de 15 centile respectiv 8 centile) și viteza de creștere a fost inhibată (< a 3-a centilă la 70% dintre pacienți).

La terminarea perioadei de urmărire de 24 săptămâni după tratament, scăderea medie față de valorile inițiale a centilelor pentru greutate și înălțime a continuat să existe, cu 3 centile, respectiv, 7 centile și la 20% dintre copii creșterea era în continuare inhibată (viteza de creștere < 3 centile). Nouăzeci și patru din cei 107 copii au fost înrolați în studiul de urmărire pe termen lung cu durată de 5 ani. Efectele asupra creșterii au fost mai scăzute în cazul copiilor tratați timp de 24 săptămâni față de cei tratați timp de 48 săptămâni. Începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, în rândul copiilor tratați timp de 24 sau 48 săptămâni, centila înălțimii corespunzătoare vârstei a scăzut cu 1,3, respectiv 9,0 centile. Douăzeci și patru la sută (11/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și 40% (19/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni au prezentat o scădere a centilei înălțimii corespunzătoare vârstei > 15 începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung comparativ cu centilele inițiale din perioada pre-tratament. La unsprezece la sută (5/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și la 13% (6/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni s-a observat o scădere față de valorile inițiale pre-tratament > 30 a centilei înălțimii corespunzătoare vârstei până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung. Referitor la greutate, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, centilele greutății corespunzătoare vârstei au scăzut cu 1,3 și 5,5 centile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Referitor la IMC, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung,

percentilele IMC-ului corespunzător vârstei au scăzut cu 1,8 și 7,5 percentile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Scăderea valorii medii a percentilei creșterii în înălțime în primul an al perioadei de urmărire pe termen lung a fost mai evidentă la copiii de vârstă prepubertală. Scăderile scorului Z pentru înălțime, greutate și IMC observate în timpul fazei de tratament în comparație cu populația standard nu au revenit în întregime la valorile normale la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung în cazul copiilor tratați timp de 48 săptămâni (vezi pct. 4.4).

În faza de tratament a acestui studiu, cele mai frecvente reacții adverse în toți subiecții au fost febra (80%), cefaleea, (62%), neutropenia (33%), oboseala (30%), anorexia (29%) și eritemul la locul injectării (29%). Numai 1 pacient a întrerupt tratamentul ca urmare a unei reacții adverse (trombocitopenia). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în acest studiu au fost de intensitate ușoară sau moderată. Reacțiile adverse grave au fost raportate la 7% (8/107) din toți pacienții și au inclus durere la locul injectării (1%), durere în extremități (1%), cefalee (1%), neutropenie (1%) și febră (4%). Reacțiile adverse importante ca urmare a tratamentului care au apărut la această populație de pacienți au fost nervozitatea (8%), agresiunea (3%), mânia (2%), depresie/stare depresivă (4%) și hipotiroidismul (3%) și 5 pacienți au fost tratați cu levotiroxină pentru hipotiroidism/valori prescuate ale TSH.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse în legătură cu tratamentul au fost raportate în studiul la copii și adolescenți tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină. Aceste reacții sunt prezentate în Tabelul 7 conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 7 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină

Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții fungice, gripă, herpes oral, otită medie, faringită streptococică, nazofaringită, sinuzită
Mai puțin frecvente:	Pneumonie, ascaridioză, enterobiază, herpes zoster, celulită, infecție a tractului urinar, gastroenterită
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, leucopenie, neutropenie
Frecvente:	Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie, scăderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	
Frecvente:	Ideație suicidară [§] , tentativă de suicid [§] , depresie, agresivitate, labilitate emoțională, furie, agitație, anxietate, afectarea dispoziției psihice, neliniște, nervozitate, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, stare depresivă, tulburări emoționale, teamă, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli
Frecvente:	Disgeuzie, sincopă, tulburări ale atenției, somnolență, somn neodihnitor
Mai puțin frecvente:	Nevralgie, letargie, parestezie, hipoestezie, hiperactivitate psihomotorie, tremor
Tulburări oculare	
Frecvente:	Durere oculară

Mai puțin frecvente:	Hemoragie conjunctivală, prurit ocular, cheratită, vedere încețoșată, fotofobie
Tulburări ale auzului și de echilibru	
Frecvente:	Vertij
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Palpitații, tahicardie
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Eritem facial
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Tuse, epistaxis, durere faringolaringiană
Mai puțin frecvente:	Wheezing, disconfort nazal, rinoree
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Dureri abdominale, dureri abdominale superioare, vărsături, greață
Frecvente:	Diaree, stomatită aftoasă, cheilită, ulceratii orale, disconfort gastric, durere la nivelul cavității bucale
Mai puțin frecvente:	Dispepsie, gingivită
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, piele uscată
Frecvente:	Prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, eczemă, acnee, eritem
Mai puțin frecvente:	Reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, exfolierea pielii, tulburări de pigmentare, dermatită atopică, decolorarea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Mialgie, artralgie
Frecvente:	Durere musculo-scheletală, dureri ale extremităților, lombalgie
Mai puțin frecvente:	Contractură musculară, fasciculații musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Proteinurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Femei: Dismenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Eritem la locul injectării, fatigabilitate, febră, frisoane, simptome pseudo-gripale, astenie, durere, stare generală de rău, iritabilitate
Frecvente:	Reacție la locul injectării, prurit la locul injectării, eritem la locul injectării, uscăciune la nivelul locului injectării, durere la locul injectării, senzație de frig
Mai puțin frecvente:	Durere toracică, disconfort toracic, durere facială
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere a ratei de creștere (comparativ cu înălțimea și/sau greutatea corespunzătoare vârstei)
Frecvente:	Creșterea nivelului sanguin al hormonului stimulant tiroidian, creșterea tiroglobulinei
Mai puțin frecvente:	Prezența anticorpilor antitiroidieni
Leziuni și intoxicații	
Mai puțin frecvente:	Contuzie

[§]efect de clasă pentru medicamentele care conțin alfa-interferon – raportat în cazul tratamentului standard cu interferon la pacienți adulți și la copii și adolescenți; cu ViraferonPeg raportat la pacienți adulți.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la copii și adolescenți

Cele mai multe dintre modificările valorilor de laborator în studiile clinice cu ViraferonPeg/ribavirină au fost ușoare sau moderate. Scăderea valorilor hemoglobinei, a celulelor albe, plachetelor sanguine, neutrofililor și creșterea bilirubinei pot necesita reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2). În timp ce modificări ale valorilor de laborator au fost observate la anumiți pacienți tratați cu ViraferonPeg utilizat în asociere cu ribavirină în studiile clinice, acestea au revenit la valorile inițiale în câteva săptămâni de la terminarea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

.9 Supradozaj

S-a raportat administrarea unor doze mai mari de până la 10,5 ori decât doza prescrisă. Doza zilnică maximă raportată este de 1200 µg, pentru o singură zi. În general, evenimentele adverse descrise în cazurile de supradozaj cu ViraferonPeg sunt concordante cu profilul de siguranță cunoscut pentru ViraferonPeg; totuși, severitatea evenimentelor poate fi crescută. Metodele standard de creștere a eliminării medicamentului, de exemplu dializa, nu s-au dovedit utile. Nu este disponibil niciun antidot specific pentru ViraferonPeg; de aceea, în caz de supradozaj se recomandă tratament simptomatic și observația atentă a pacienților. Dacă este posibil, medicii sunt sfătuiți să se adreseze unui centru de toxicologie (CT).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, Interferoni, codul ATC: L03AB10.

Interferonul alfa-2b recombinant este conjugat covalent cu monometoxipoli(etilenglicol) la un grad mediu de substituție de 1 mol de polimer/mol de proteină. Masa moleculară medie este de aproximativ 31300 daltoni din care jumătatea proaspă reprezintă aproximativ 19300 daltoni.

Mecanism de acțiune

Studii *in vitro* și *in vivo* sugerează că activitatea biologică a ViraferonPeg este determinată de componenta sa interferon alfa-2b.

Interferonii își exercită activitatea celulară prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Studii cu alți interferoni au demonstrat o specificitate de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele Rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică prin expunere la interferoni umani de tip 1.

Clatratat de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare, care includ inducția anumitor enzime. Se crede că acest proces este responsabil, cel puțin parțial, de diferite răspunsuri celulare la interferon, incluzând: inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare și unele activități imunomodulatoare, cum ar fi: creșterea activității fagocitare a macrofagelor și mărirea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Oricare sau toate aceste activități pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă, de asemenea, replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște modul exact de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală, iar dacă replicarea apare, virionii rezultați nu sunt capabili să părăsească celula.

Efecte farmacodinamice

Farmacodinamia ViraferonPeg a fost evaluată la subiecți sănătoși, în cadrul unui studiu folosind doze unice crescătoare, prin examinarea modificărilor temperaturii orale, concentrațiilor proteinelor efectoare, cum ar fi neopterină serică și 2'5'-oligoadenilatsintetaza (2'5'-OAS), precum și a numărului de leucocite și neutrofile. Subiecții tratați cu ViraferonPeg au prezentat creșteri moderate dependente de doză ale temperaturii corporale. După administrarea unor doze unice de ViraferonPeg, cuprinse între 0,25-2,0 micrograme/kg și săptămână, concentrația serică de neopterină a crescut în funcție de doză. Reducerea numărului de neutrofile și leucocite la sfârșitul săptămânii 4 s-a corelat cu doza de ViraferonPeg.

Eficacitate și siguranță clinică - Adulți

Terapia triplă cu ViraferonPeg, ribavirină și boceprevir

A se consulta RCP-ul pentru boceprevir.

Monoterapie cu ViraferonPeg și terapie dublă cu ViraferonPeg și ribavirină

Pacienți netratați anterior

Au fost efectuate două studii pivot, unul (C/I97-010) privind ViraferonPeg administrat în monoterapie, celălalt (C/I98-580) privind ViraferonPeg administrat în asociere cu ribavirină. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C confirmată de ARN-VHC pozitiv prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) (> 30 UI/ml), biopsie hepatică care confirmă diagnosticul histologic de hepatită cronică, în absența unei alte cauze de hepatită cronică și factori anormale ale concentrației plasmatice de ALT.

În studiul efectuat cu ViraferonPeg administrat în monoterapie, unui număr total de 916 pacienți netratați anterior, care prezentau hepatită cronică C, au fost tratați cu ViraferonPeg timp de un an (0,5, 1,0 sau 1,5 micrograme/kg și săptămână), după care a urmat de o perioadă de urmărire de șase luni. În plus, unui număr de 303 pacienți i s-a administrat, pentru comparație, interferon alfa-2b (3 milioane Unități Internaționale [MUI], de trei ori pe săptămână). Acest studiu a arătat că ViraferonPeg este superior interferonului alfa-2b (**Tabelul 8**).

În studiul efectuat cu ViraferonPeg administrat în asociere, unui număr de 1530 pacienți netratați anterior i s-a administrat timp de un an una din următoarele scheme terapeutice:

- ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg și săptămână timp de o lună urmat de 0,5 micrograme/kg și săptămână timp de 11 luni) + ribavirină (1000/1200 mg/zi), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi) (n = 505).

În acest studiu, asocierea ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg și săptămână) și ribavirină este semnificativ superioară asocierii interferon alfa-2b și ribavirină (**Tabelul 8**), în special la pacienții infectați cu genotipul 1 (**Tabelul 9**). Răspunsul susținut a fost evaluat prin rata de răspuns la șase luni după întreruperea tratamentului.

Genotipul VHC și încărcătura virală inițială reprezintă factori prognostici care afectează rata de răspuns. Totuși, în acest studiu, ratele de răspuns au fost dependente și de doza de ribavirină administrată în asociere cu ViraferonPeg sau interferon alfa-2b. La pacienții la care s-au administrat > 10,6 mg/kg ribavirină (doză de 800 mg pentru un pacient de 75 kg), rata de răspuns a fost semnificativ mai mare decât la pacienții la care s-au administrat ≤ 10,6 mg/kg ribavirină (**Tabelul 9**), indiferent de genotip sau încărcătura virală, în timp ce la pacienții la care s-au administrat > 13,2 mg/kg ribavirină, rata de răspuns a fost chiar mai mare.

Tabel 8 Răspuns virologic susținut (% pacienți VHC negativ)

Schema terapeutică Numărul pacienților	ViraferonPeg administrat în monoterapie				ViraferonPeg + ribavirină		
	P 1,5 304	P 1,0 297	P 0,5 315	I 303	P 1,5/R 511	P 0,5/R 514	I/R 505
Răspuns la sfârșitul tratamentului	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Răspuns susținut	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 micrograme/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 microgram/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 micrograme/kg

I Interferon alfa-2b 3 milioane UI

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg) + ribavirină (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 până la 0,5 micrograme/kg) + ribavirină (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 milioane UI) + ribavirină (1000/1200 mg)

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

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

Tabel 9 Rata de răspuns susținut la tratament ViraferonPeg + ribavirină (doza de ribavirină, genotip și încărcătură virală)

Genotip VHC	Doza de Ribavirină (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Toate genotipurile	Toate	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotip 1	Toate	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotip 1 ≤ 600000 UI/ml	Toate	73%	51%	45%
	≤ 10,6	64%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotip 1 > 600000 UI/ml	Toate	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotip 2/3	Toate	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 micrograme/kg) + ribavirină (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 până la 0,5 micrograme/kg) + ribavirină (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 milioane UI) + ribavirină (1000/1200 mg)

În studiul cu ViraferonPeg administrat în monoterapie, calitatea vieții pacienților a fost, în general, mai puțin afectată de administrarea dozelor de 0,5 micrograme/kg ViraferonPeg, decât de administrarea dozelor de 1,0 micrograme/kg ViraferonPeg, o dată pe săptămână sau 3 milioane UI interferon alfa-2b, de trei ori pe săptămână.

Într-un studiu clinic separat, 224 de pacienți cu genotip 2 sau 3 au primit ViraferonPeg 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină 800 mg - 1400 mg p.o. timp de 6 luni (în funcție de greutate, numai 3 pacienți care cântăreau > 105 kg au primit doza de 1400 mg) (Tabelul 10). 24% aveau fibroză în punți sau ciroză (Knodell 3/4).

Tabel 10 Răspuns virologic la sfârșitul tratamentului, răspuns virologic susținut și recădere în funcție de genotipul VHC și încărcătura virală*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg o dată pe săptămână plus Ribavirină 800-1400 mg/zi		
	Răspuns la sfârșitul tratamentului	Răspuns virologic susținut	Recădere
Toți pacienții	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)

VHC 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600000 UI/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600000 UI/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
VHC 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600000 UI/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600000 UI/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Orice subiect cu niveluri nedetectabile de ARN-VHC la vizita din săptămâna 12 de urmărire și fără date la săptămâna 24 de urmărire a fost considerat ca fiind un răspuns susținut. Orice subiect fără date înainte și după săptămâna 12 de urmărire a fost considerat ca fiind fără răspuns la săptămâna 24 de urmărire.

Tratamentul pe perioada de 6 luni din acest studiu a fost mai bine tolerat decât tratamentul de un an în studiul pivot cu asocierea medicamentoasă; pentru întrerupere 5% vs. 14%, pentru modificarea dozei 18% vs. 49%.

Într-un studiu non-comparativ, unui număr de 235 pacienți cu genotip 1 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) i s-a administrat ViraferonPeg, 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină administrată în funcție de greutate. Rata globală a răspunsului virologic susținut după 24 săptămâni de tratament a fost de 50%. 41% din subiecți (97/235) au avut niveluri plasmatice nedetectabile de ARN-VHC la săptămâna 4 și săptămâna 24 de tratament. În acest subgrup, rata de răspuns virologic susținut a fost 92% (89/97). Rata crescută de răspuns virologic susținut în acest subgrup de pacienți a fost identificată în analiza interim (n=49) și confirmată prospectiv (n=48). Date retrospective limitate indică faptul că tratamentul de 48 săptămâni poate fi asociat cu rată crescută de răspuns virologic susținut (11/11) și cu un risc mai mic de recădere (0/11 comparativ cu 7/96 după 24 săptămâni de tratament).

Un studiu randomizat de mari dimensiuni a comparat siguranța și eficacitatea tratamentului pentru 48 de săptămâni cu două regimuri ViraferonPeg/ribavirină [ViraferonPeg 1,5 µg/kg și 1 µg/kg administrat subcutanat o dată pe săptămână, ambele în combinație cu ribavirină în doză zilnică de 800 până la 1400 mg p.o. (divizată în două prize)] și peginterferon alfa-2a 180 µg administrat subcutanat o dată pe săptămână cu ribavirină în doză zilnică de 1000 până la 1200 mg p.o. (divizată în două prize), la 3070 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C de genotip 1. Răspunsul la tratament a fost măsurat cu Răspunsul Virologic Susținut (RVS) definit ca ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni post-tratament (vezi Tabelul 11).

Tabel 11 Răspunsul virologic la săptămâna 12 de tratament, răspunsul la terminarea tratamentului, rata de recidivă* și Răspunsul Virologic Susținut (RVS)

Grupul de tratament	% (numărul) pacienților		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribavirină	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribavirină	Peginterferon alfa-2a 180 µg/kg + ribavirină
ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 de tratament	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Răspunsul la sfârșitul tratamentului	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidivă	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
RVS la pacienții cu ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 de tratament	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(Test PCR ARN-VHC, cu o limită de cuantificare inferioară de 27 UI/ml)

Lipsa răspunsului virologic precoce la săptămâna 12 de tratament (ARN-VHC detectabil cu o reducere < 2 log₁₀ față de debut) a reprezentat un criteriu de întrerupere a tratamentului.

Ratele de răspuns virologic susținut au fost similare în toate cele trei grupuri de tratament. La pacienții de origine afro-americană (cunoscuți a avea un factor de prognostic rezervat pentru eradicarea VHC), tratamentul cu combinația terapeutică ViraferonPeg (1,5 μg/kg)/ribavirină a rezultat într-o rată a răspunsului virologic susținut mai mare comparativ cu doza de ViraferonPeg de 1 μg/kg. Pentru doza de ViraferonPeg 1,5 μg/kg plus ribavirină, ratele răspunsului virologic susținut au fost mai mici la pacienții cu ciroză, la cei cu niveluri normale ale ALT, la pacienții cu o încărcătură virală la debut > 600000 UI/ml și la pacienții > 40 de ani. Pacienții caucazieni au avut o rată a răspunsului virologic susținut mai mare comparativ cu pacienții afro-americani. Rata de recidivă pentru pacienții cu ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului a fost de 24%.

Predictibilitatea răspunsului virologic susținut - Pacienți netratați anterior:

Răspunsul virologic la săptămâna 12 este definit ca cel puțin o scădere cu 2-log a încărcăturii virale sau niveluri nedetectabile de ARN-VHC. Răspunsul virologic la săptămâna 4 este definit ca o scădere de cel puțin 1-log a încărcăturii virale sau niveluri nedetectabile ale ARN-VHC. Aceste repere temporale (săptămânile de tratament 4 și 12) s-au dovedit a avea valoare predictivă pentru răspunsul susținut (vezi Tabelul 12).

Tabel 12 Valoarea predictivă a răspunsului virologic din timpul tratamentului cu combinația terapeutică ViraferonPeg 1,5 μg/kg/ribavirină 800-1400 mg

	Negativ			Pozitiv		
	Fără răspuns la săptămâna de tratament	Fără răspuns susținut	Valoare predictivă negativă	Fără răspuns la săptămâna de tratament	Fără răspuns susținut	Valoare predictivă pozitivă
Genotip 1*						
La săptămâna 4*** (n=950)						
ARN-VHC negativ	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
ARN-VHC negativ sau scădere a încărcăturii virale ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
La săptămâna 12*** (n=915)						
ARN-VHC negativ	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
ARN-VHC negativ sau scădere a încărcăturii virale ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotip 2,3**						
La săptămâna 12 (n=215)						
ARN-VHC negativ sau scădere a încărcăturii virale ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotipul 1 a primit 48 de săptămâni de tratament.

** Genotipurile 2 și 3 au primit 24 de săptămâni de tratament.

*** Rezultatele prezentate corespund unui singur moment de timp. Un pacient ar fi putut să lipsească sau să aibă rezultate diferite la săptămâna 4 sau 12.

† Aceste criterii au fost folosite în protocol: dacă ARN-VHC la săptămâna 12 este pozitiv și scade < 2 log₁₀ față de debut, pacienții opresc tratamentul. Dacă ARN-VHC la săptămâna 12 este pozitiv și scade ≥ 2 log₁₀ față de debut, atunci retestați ARN-VHC la săptămâna 24 și, dacă este pozitiv, pacienții opresc tratamentul.

La pacienții tratați cu ViraferonPeg în monoterapie, valoarea predictivă negativă pentru răspunsul susținut a fost de 98%.

Pacienții cu infecție concomitentă VHC/HIV

Au fost efectuate două studii la pacienți cu infecție concomitentă VHC și HIV. Răspunsul la tratament în ambele studii este prezentat în **Tabelul 13**. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, în care s-au înscris 412 pacienți adulți, netratați anterior, cu hepatită cronică C, care aveau infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost împărțiți aleator, unii fiind tratați cu ViraferonPeg (1,5 µg/kg și săptămână) plus ribavirină (800 mg/zi), iar ceilalți cu interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) plus ribavirină (800 mg/zi) timp de 48 săptămâni, cu o perioadă de urmărire post-terapie de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, monocentric, în care s-au înscris 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C, care aveau infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost împărțiți aleator, unii fiind tratați cu ViraferonPeg (100 sau 150 µg/săptămână în funcție de greutate) plus ribavirină (800-1200 mg/zi în funcție de greutate), iar ceilalți cu interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) plus ribavirină (800-1200 mg/zi în funcție de greutate). Tratamentul a durat 48 săptămâni, iar perioada de urmărire post-tratament a fost de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și cu încărcătură virală < 800000 UI/ml (Amplicor) care au urmat tratamentul timp de 24 săptămâni și au avut o perioadă de urmărire post tratament de 6 luni.

Tabel 13 Răspunsul virologic susținut în funcție de genotip după administrarea ViraferonPeg în asociere cu Ribavirină la pacienți cu infecție concomitentă VHC/HIV

	Studiul 1 ¹			Studiul 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	ViraferonPeg (100 sau 150 µg/săptămână) + ribavirină (800-1,200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirină (800-1,200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Toate	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = milioane unități internaționale; TIW = trei ori pe săptămână.

a: valoarea p bazată pe testul Chi-pătrat al lui Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p bazată pe testul chi-pătrat.

c: pacienții < 75 kg au primit 100 µg/săptămână ViraferonPeg și pacienții ≥ 75 kg au primit 150 µg/săptămână ViraferonPeg.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg pentru pacienții < 60 kg, 1000 mg pentru pacienții între 60-75 kg, și 1200 mg pentru pacienții > 75 kg.

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

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

Răspunsul histologic: Au fost obținute biopsii hepatice înainte și după tratament în Studiul 1 și au fost disponibile pentru 210 din cei 412 subiecți (51%). Atât scorul Metavir, cât și gradul Ishak au scăzut printre subiecții care au primit tratament cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină. Această scădere a fost semnificativă printre cei care au răspuns la tratament (-0,3 pentru Metavir și -1,2 pentru Ishak) și stabilă (-0,1 pentru Metavir și -0,2 pentru Ishak) printre cei care nu au răspuns la tratament. În termeni de activitate, aproximativ o treime dintre cei care au prezentat un răspuns susținut au arătat o îmbunătățire și niciunul dintre pacienți nu a arătat un regres al bolii. Nu s-a observat o ameliorare a fibrozei în acest studiu. Steatoza s-a ameliorat semnificativ în cazul pacienților infectați cu VHC genotipul 3.

Retratamentul cu ViraferonPeg/ribavirină în cazul eșecurilor terapeutice anterioare

Într-un studiu non-comparativ, 2293 pacienți cu fibroză moderată până la severă, care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferon alfa în asociere cu ribavirină, au fost retratați cu ViraferonPeg,

1,5 micrograme/kg administrat subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină în doză ajustată în funcție de greutatea corporală. Eșecul la terapia anterioară a fost definit ca recădere sau lipsa răspunsului (ARN-VHC pozitiv la sfârșitul perioadei minime de tratament de 12 săptămâni).

Pacienții care au prezentat ARN-VHC negativ în săptămâna 12 de tratament au continuat tratamentul timp de 48 săptămâni și au fost urmăriți 24 săptămâni de la terminarea tratamentului. Răspunsul la săptămâna 12 a fost definit ca ARN-VHC nedetectabil după 12 săptămâni de tratament. Răspunsul virologic susținut (RVS) a fost definit ca ARN-VHC nedetectabil la 24 săptămâni post-tratament (Tabelul 14).

Tabel 14 Răspuns la reluarea tratamentului în cazul eșecului tratamentului anterior

	Pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 de tratament și RVS, în cazul reluării tratamentului				
	interferon alfa/ribavirină		peginterferon alfa/ribavirină		Populația globală*
	Răspunsul la săptămâna 12 % (n/N)	RVS% (n/N) Î 99%	Răspunsul la săptămâna 12 % (n/N)	RVS% (n/N) Î 99%	RVS% (n/N) Î 99%
Răspuns global	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Răspuns anterior					
Recădere	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotip 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (14/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
1	20,1 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Scor de fibroză METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5

Încărcătură virală inițială					
IV mare (>600000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
IV mică (≤600000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Lipsa răspunsului definită ca ARN-VHC seric/plasmatic pozitiv la sfârșitul perioadei minime de tratament de 12 săptămâni. Concentrația plasmatică a ARN-VHC este măsurată cu ajutorul unui test cantitativ bazat pe cercetare, a reacției de polimerizare în lanț (PCR) într-un laborator central.

*Populația în intenție de tratament a inclus 7 pacienți la care nu au putut fi confirmate cel puțin 12 săptămâni de tratament anterior.

Per total, aproximativ 36% (821/2286) dintre pacienți au avut concentrații plasmatice de ARN-VHC nedetectabile în săptămâna 12 de tratament, măsurate cu ajutorul unui test bazat pe cercetare (limita de detecție fiind de 125 UI/ml). În cadrul acestui subgrup, a existat o rată de răspuns virologic susținut de aproximativ 56% (463/823). În cazul pacienților care au suferit un eșec anterior al terapiei cu interferon non-pegilat sau cu interferon pegilat și care au prezentat ARN-VHC negativ în săptămâna 12, ratele de răspuns susținut au fost de 59%, respectiv de 50%. Dintre cei 480 de pacienți cu reducerea încărcăturii virale > 2 log, dar cu virus detectabil în săptămâna 12, 168 de pacienți au continuat tratamentul. La acești pacienți, RVS a fost 12%.

Pacienții care nu au răspuns la un tratament anterior cu interferon pegilat alfa/ribavirină au avut șanse mai mici de a obține un răspuns la săptămâna 12 la reluarea tratamentului, comparativ cu cei care nu au răspuns la tratamentul cu interferon non-pegilat alfa/ribavirină (12,4% comparativ cu 28,6%). Totuși, dacă s-a obținut un răspuns la săptămâna 12, a existat o diferență mică în ceea ce privește RVS indiferent de tratamentul anterior sau răspunsul anterior la tratament.

Date referitoare la eficacitatea pe termen lung - adulți

Într-un studiu extins, de urmărire, pe termen lung, au fost înrolați 567 pacienți după ce au fost tratați într-un studiu anterior cu ViraferonPeg (cu sau fără ribavirină). Scopul studiului a fost de a evalua durabilitatea răspunsului viral susținut (RVS) și de a evalua impactul negativității virale continue asupra evoluțiilor clinice. 327 pacienți au încheiat cel puțin 5 ani de urmărire pe termen lung și doar 3 dintre cei 366 pacienți cu răspunsuri susținute au prezentat recăderi pe parcursul studiului. Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe perioada celor 5 ani pentru toți pacienții este de 99% (ÎI 95%: 98 – 100%). RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu ViraferonPeg (cu sau fără ribavirină) determină înlăturarea pe termen lung a virusului furnizând o rezoluție a infecției hepatice și „vindecare” clinică de infecția VHC cronică. Cu toate acestea, acest fapt nu împiedică apariția evenimentelor la nivel hepatic în cazul pacienților cu ciroză (inclusiv hepatocarcinom).

Eficacitate și siguranță clinică – copii și adolescenți

Pe baza genotipului HCV și a încărcării virale inițiale, într-un studiu multicentric au fost înrolați copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil și au fost tratați cu ribavirină 15mg/kg pe zi plus ViraferonPeg 60 μg/m² o dată pe săptămână pentru o perioadă de 24 săptămâni sau 48 săptămâni. Toți pacienții au fost urmăriți pentru o perioadă de 24 de săptămâni post-tratament. Tratamentul a fost primit de un număr total de 107 pacienți dintre care 52% au fost femei, 89% caucazieni, 67% au avut VHC genotipul 1 și 63% au avut o vârstă mai mică de 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu hepatită C de intensitate ușoară sau moderată. Din cauza lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și a riscului potențial de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii terapeutice dintre ViraferonPeg și ribavirină trebuie evaluat cu atenție în această populație (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8). Rezultatele studiului sunt prezentate în **Tabelul 15**.

Tabel 15 Ratele de răspuns virologic susținut ($n^{a,b}$ (%)) la copii și adolescenți netratați anterior în funcție de genotip și durata tratamentului – Toți subiecții $n = 107$

	24 săptămâni	48 săptămâni
Toate genotipurile	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipul 1	-	38/72 (53%)
Genotipul 2	14/15 (93%)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipul 4	-	4/5 (80%)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni post-tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de responderi/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienții cu genotip 3 și încărcătură virală redusă (< 600000 UI/ml) au primit tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni, în timp ce acei pacienți cu genotip 3 și încărcătură virală crescută (≥ 600000 UI/ml) au primit tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

Date privind eficacitatea pe termen lung – copii și adolescenți

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani a înrolat 94 pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C după tratament într-un studiu multicentric. Dintre aceștia, șaiszeci și trei au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua anual stabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a estima impactul negativității virale continue asupra rezultatelor clinice pentru pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni după tratamentul de 24 sau 48 săptămâni cu asocierea peginterferon alfa-2b și ribavirină. La sfârșitul celor 5 ani, 85% (80/94) dintre pacienții înrolați și 86% (54/63) dintre pacienții cu răspuns susținut au încheiat studiul. Niciunul dintre pacienții copii și adolescenți cu RVS nu a recidivat pe parcursul perioadei de urmărire de 5 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

ViraferonPeg este un derivat de polietilenglicol modificat („pegilat”) al interferonului alfa-2b, bine caracterizat, compus predominant din specii monopegilate. Timpul de înjumătățire plasmatică al ViraferonPeg este mai mare, în comparație cu cel al interferonului alfa-2b non-pegilat. ViraferonPeg are capacitatea de a se depegila, eliberând interferon alfa-2b liber. Activitatea biologică a izomerilor pegilați este similară calitativ, dar mai slabă decât a interferonului alfa-2b liber.

Concentrațiile plasmatice maxime se obțin în 15 - 44 ore de la administrarea subcutanată și se mențin 48 - 72 ore.

Valorile C_{max} și ASC ale ViraferonPeg cresc în funcție de doză. Volumul aparent de distribuție mediu este 0,99 l/kg.

La doze multiple, are loc o acumulare a interferonilor imunoreactivi. Totuși, măsurătorile indică doar o creștere modestă a activității biologice.

Media (SD) timpului de înjumătățire prin eliminare al ViraferonPeg este de aproximativ 40 ore (10-3 ore) cu un clearance aparent de 22,0 ml/oră și kg. Mecanismele implicate în clearance-ul interferonilor la om nu au fost încă total elucidate. Totuși, o mică parte (aproximativ 30%) din clearance-ul aparent al ViraferonPeg se realizează pe cale renală.

Insuficiență renală

30% din clearance-ul total al ViraferonPeg se realizează pe cale renală. În cadrul unui studiu privind administrarea unei doze unice (1,0 microgram/kg), la pacienți cu insuficiență renală, C_{max} , ASC și timpul de înjumătățire plasmatică au crescut în funcție de gradul de insuficiență renală.

După administrarea de doze multiple de ViraferonPeg (1,0 micrograme/kg administrat subcutanat o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni), clearance-ul ViraferonPeg este redus în medie cu 17% la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-49 ml/min) și în medie cu 44% la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min), comparativ cu pacienții

cu funcție renală normală. Pe baza datelor rezultate în urma administrării unei singure doze, clearance-ul a fost similar la pacienții cu insuficiență renală severă nedializați față de cei dializați. Doza de ViraferonPeg în monoterapie trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Pacienții cu clearance al creatininei < 50 ml/minut nu trebuie tratați cu ViraferonPeg în asociere cu ribavirină (terapie dublă sau terapie triplă) (vezi pct. 4.3).

Datorită variabilității farmacocineticii interferonului în cadrul populației, se recomandă ca pacienții cu insuficiență renală severă să fie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului cu ViraferonPeg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica ViraferonPeg nu a fost evaluată la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

La doză unică de 1,0 microgram/kg, administrat subcutanat, farmacocinetica ViraferonPeg nu a fost influențată de vârsta pacienților. Datele sugerează că nu este necesară modificarea dozelor de ViraferonPeg în funcție de înaintarea în vârstă.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale ViraferonPeg și ribavirinei (capsule și soluție orală) după administrarea în doze multiple la copii și adolescenți cu hepatită cronică C au fost evaluate în timpul unui studiu clinic. La copii și adolescenți care au primit o doză de 60 μg/kg și săptămână ViraferonPeg ajustată pe baza suprafeței corporale, raportul estimat al expunerii în timpul intervalului de administrare, transformat logaritmice, se preconizează a fi cu 58% (90%: 144-177%) mai mare decât cel observat la adulți care primesc 1,5 μg/kg și săptămână.

Factori de neutralizare a interferonului

În studiile clinice s-au efectuat teste asupra factorilor de neutralizare a interferonului, pe probe de ser recoltate de la pacienți cărora li s-a administrat ViraferonPeg. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care neutralizează activitatea antivirală a interferonului. Frecvența apariției factorilor de neutralizare la pacienții care au primit doze de ViraferonPeg de 0,5 micrograme/kg este de 1,1%.

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerii unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

ViraferonPeg

Evenimentele adverse neobservate în studiile clinice, nu au fost semnalate nici în studiile de toxicitate la maimuțe. Ca urmare a apariției anticorpilor anti-interferon la majoritatea maimuțelor, durata acestor studii s-a limitat la patru săptămâni.

Nu au fost efectuate studii privind efectul ViraferonPeg asupra funcției de reproducere. S-a arătat că interferonul alfa-2b este abortiv la primate. Un astfel de efect este probabil și pentru ViraferonPeg. Nu au fost studiate efectele asupra fertilității. Nu se cunoaște dacă elementele componente ale acestui medicament se excretă în laptele animalelor experimentale sau cel uman (vezi pct. 4.6 pentru informații relevante la om privind sarcina și alăptarea). ViraferonPeg nu are potențial genotoxic.

Relativa non-toxicitate a monometoxipolietilenglicolului (mPEG), care este eliberat din ViraferonPeg prin metabolizare *in vivo*, a fost demonstrată în studiile preclinice de toxicitate acută și subcronică la rozătoare și maimuțe, în studii standard privind dezvoltarea embrio-fetală și în studii de mutagenitate *in vitro*.

ViraferonPeg plus ribavirină

Utilizat în asociere cu ribavirină, ViraferonPeg nu a provocat niciun alt efect în afara celor observate la administrarea în monoterapie a fiecăreia dintre aceste substanțe. Efectul major produs de tratament a constat în apariția unei anemii reversibile, ușoară până la moderată, a cărei severitate a fost mai pronunțată decât cea produsă de fiecare dintre substanțe administrată în monoterapie.

Nu au fost efectuate studii la animale tinere pentru examinarea efectelor tratamentului cu ViraferonPeg asupra creșterii, dezvoltării, maturării sexuale și comportamentului. Rezultatele studiilor preclinice de toxicitate juvenilă au demonstrat un efect minor, în funcție de doză asupra scăderii ratei generale de creștere la șobolanul nou-născut care a primit ribavirină (vezi pct. 5.3 din RCP-ul pentru Rebetol dacă ViraferonPeg va fi administrat în asociere cu ribavirină).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Fosfat disodic anhidru

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

Zahăr

Polisorbat 80

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de reconstituire

3 ani.

După reconstituire

- Stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 24 ore la 2°C - 8°C.
- Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare până la utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, de obicei, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea și solventul sunt conținute într-un cartuș compus din două compartimente, din sticlă flint tip I, separate de un piston din cauciuc bromobutilic. Cartușul este închis la unul din capete cu un capac din polipropilenă care conține un manșon din cauciuc bromobutilic și la celălalt capăt de un piston din cauciuc bromobutilic.

ViraferonPeg este disponibil ca:

- 1 stilou injector (pen) (CLEARCLICK) preumplut cu pulbere și solvent pentru soluție injectabilă,

- 1 ac ("Push-On Needle"),
- 2 tamponi dezinfectanți;
- 4 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK) preumplute cu pulbere și solvent pentru soluție injectabilă,
- 4 ace ("Push-On Needle"),
- 8 tamponi dezinfectanți;
- 12 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK) preumplute cu pulbere și solvent pentru soluție injectabilă,
- 12 ace ("Push-On Needle"),
- 24 tamponi dezinfectanți.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare ViraferonPeg stilou injector (pen) preumplut trebuie scos din frigider, pentru ca solventul să ajungă la temperatura camerei (a nu depăși 25°C).

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Fiecare stilou injector (pen) (CLEARCLICK) preumplut se reconstituie cu solventul (apă pentru preparate injectabile) din cartușul compus din două compartimente, pentru administrarea unei cantități de până la 0,5 ml de soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injectare, la măsurarea dozei și la injectare, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare stilou injector (pen) preumplut conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 50 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Fiecare stilou injector (pen) (CLEARCLICK) preumplut se reconstituie cu solventul (apă pentru preparate injectabile) din cartușul compus din două compartimente, pentru administrarea unei cantități de până la 0,5 ml de soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injectare, la măsurarea dozei și la injectare, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare stilou injector (pen) preumplut conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 80 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) (CLEARCLICK) preumplut se reconstituie cu solventul (apă pentru preparate injectabile) din cartușul compus din două compartimente, pentru administrarea unei cantități de până la 0,5 ml de soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injectare, la măsurarea dozei și la injectare, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare stilou injector (pen) preumplut conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 100 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) (CLEARCLICK) preumplut se reconstituie cu solventul (apă pentru preparate injectabile) din cartușul compus din două compartimente, pentru administrarea unei cantități de până la 0,5 ml de soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injectare, la măsurarea dozei și la injectare, se pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare stilou injector (pen) preumplut conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 120 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) (CLEARCLICK) preumplut se reconstituie cu solventul (apă pentru preparate injectabile) din cartușul compus din două compartimente, pentru administrarea unei cantități de până la 0,5 ml de soluție. În timpul pregătirii ViraferonPeg pentru injectare, la măsurarea dozei și la injectare, se

pierde o mică cantitate. De aceea, fiecare stilou injector (pen) preumplut conține un exces de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura eliberarea dozei înscrise pe etichetă în 0,5 ml de ViraferonPeg soluție injectabilă. Soluția reconstituită are o concentrație de 150 micrograme/0,5 ml.

ViraferonPeg se injectează subcutanat după reconstituirea pulberii conform instrucțiunilor, prin atașarea unui ac și măsurarea dozei prescrise. Instrucțiuni ilustrate detaliate sunt furnizate în Anexa la Prospect.

Similar tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, soluția reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră. Dacă există particule și dacă apar modificări de culoare, soluția reconstituită nu trebuie utilizată. După administrarea dozei, ViraferonPeg stilou injector (pen) preumplut și orice soluție rămasă neutilizată conținută în acesta trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale..

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
EU/1/00/132/031
EU/1/00/132/032
EU/1/00/132/034

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
EU/1/00/132/035
EU/1/00/132/036
EU/1/00/132/038

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
EU/1/00/132/039
EU/1/00/132/040
EU/1/00/132/042

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
EU/1/00/132/043
EU/1/00/132/044
EU/1/00/132/046

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
EU/1/00/132/047
EU/1/00/132/048
EU/1/00/132/050

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 mai 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 mai 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I. Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 10/c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 50 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține peginterferon alfa-2b 50 micrograme și eliberează peginterferon alfa-2b 50 micrograme/0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. O fiolă de solvent conține 0,7 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante
6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent
12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
50 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După extragerea dozei, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/001 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent)
EU/1/00/132/002 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant)
EU/1/00/132/003 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/004 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/005 (6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/026 (12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ViraferonPeg 50 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 50 micrograme – flacon cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 80 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține peginterferon alfa-2b 80 micrograme și eliberează peginterferon alfa-2b 80 micrograme/0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. O fiolă de solvent conține 0,7 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante
6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent
12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
80 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După extragerea dozei, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/006 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent)
EU/1/00/132/007 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant)
EU/1/00/132/008 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/009 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/010 (6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/027 (12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ViraferonPeg 80 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 80 micrograme – flacon cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 100 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține peginterferon alfa-2b 100 micrograme și eliberează peginterferon alfa-2b 100 micrograme/0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. O fiolă de solvent conține 0,7 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante
6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent
12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
100 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După extragerea dozei, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/011 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent)
EU/1/00/132/012 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant)
EU/1/00/132/013 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/014 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/015 (6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/028 (12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ViraferonPeg 100 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 100 micrograme – flacon cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 120 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține peginterferon alfa-2b 120 micrograme și eliberează peginterferon alfa-2b 120 micrograme/0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. O fiolă de solvent conține 0,7 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante
6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent
12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
120 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După extragerea dozei, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/016 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent)
EU/1/00/132/017 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant)
EU/1/00/132/018 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/019 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/020 (6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/029 (12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ViraferonPeg 120 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 120 micrograme – flacon cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

120 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 150 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține peginterferon alfa-2b 150 micrograme și eliberează peginterferon alfa-2b 150 micrograme/0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. O fiolă de solvent conține 0,7 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent
4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante
6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent
12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
150 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După extragerea dozei, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/021 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent)
EU/1/00/132/022 (1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant)
EU/1/00/132/023 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/024 (4 flacoane cu pulbere, 4 fiole cu solvent, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/025 (6 flacoane cu pulbere, 6 fiole cu solvent)
EU/1/00/132/030 (12 flacoane cu pulbere, 12 fiole cu solvent, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ViraferonPeg 150 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 150 micrograme – flacon cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg - fiola cu solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru ViraferonPeg
Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține o cantitate suficientă de peginterferon alfa-2b pentru a elibera 50 micrograme peginterferon alfa-2b în 0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80.
Solvent: apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1 stilou injector (pen) (CLEARCLICK), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante
4 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante
12 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
50 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După administrarea dozei, stiloul injector (pen-ul) trebuie aruncat într-un spațiu special.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/031 (1 stilou injector (pen), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/032 (4 stilouri injectoare (pen-uri), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/034 (12 stilouri injectoare (pen-uri), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

InterferonPeg 50 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pen (CLEARCLICK)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține o cantitate suficientă de peginterferon alfa-2b pentru a elibera 80 micrograme peginterferon alfa-2b în 0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1 stilou injector (pen) (CLEARCLICK), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante
4 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante
12 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
80 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După administrarea dozei, stiloul injector (pen) trebuie aruncat într-un spațiu special.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/035 (1 stilou injector (pen), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/036 (4 stilouri injectoare (pen-uri), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/038 (12 stilouri injectoare (pen-uri), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

InterferonPeg 80 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pen (CLEARCLICK)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține o cantitate suficientă de peginterferon alfa-2b pentru a elibera 100 micrograme peginterferon alfa-2b în 0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1 stilou injector (pen) (CLEARCLICK), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante
4 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante
12 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
100 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE LĂSAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După administrarea dozei, stiloul injector (pen) trebuie aruncat într-un spațiu special.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/039 (1 stilou injector (pen), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/040 (4 stilouri injectoare (pen-uri), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/042 (12 stilouri injectoare (pen-uri), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

InterferonPeg 100 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pen (CLEARCLICK)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține o cantitate suficientă de peginterferon alfa-2b pentru a elibera 120 micrograme peginterferon alfa-2b în 0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1 stilou injector (pen) (CLEARCLICK), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante
4 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante
12 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
120 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După administrarea dozei, stiloul injector (pen) trebuie aruncat într-un spațiu special.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/043 (1 stilou injector (pen), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/044 (4 stilouri injectoare (pen-uri), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/046 (12 stilouri injectoare (pen-uri), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ViraferonPeg 120 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

120 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pen (CLEARCLICK)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
peginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține o cantitate suficientă de peginterferon alfa-2b pentru a elibera 150 micrograme peginterferon alfa-2b în 0,5 ml, după reconstituire conform recomandării.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80. Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1 stilou injector (pen) (CLEARCLICK), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante
4 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante
12 stilouri injectoare (pen-uri) (CLEARCLICK), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
150 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, a se utiliza soluția reconstituită imediat sau în timp de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După administrarea dozei, stiloul injector (pen) trebuie aruncat într-un spațiu special.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/132/047 (1 stilou injector (pen), 1 ac pentru injecție și 2 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/048 (4 stilouri injectoare (pen-uri), 4 ace pentru injecție și 8 tampoane dezinfectante)
EU/1/00/132/050 (12 stilouri injectoare (pen-uri), 12 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ViraferonPeg 150 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mcg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pen (CLEARCLICK)

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
peginterferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ViraferonPeg și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ViraferonPeg
3. Cum să utilizați ViraferonPeg
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ViraferonPeg
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ViraferonPeg și pentru ce se utilizează

Substanța activă din acest medicament este o proteină numită peginterferon alfa-2b, care aparține clasei de medicamente denumite interferoni. Interferonii sunt produși de către sistemul imunitar al organismului dumneavoastră pentru a vă ajuta la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Acest medicament este injectat în corpul dumneavoastră pentru a lucra împreună cu sistemul dumneavoastră imunitar. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul hepatitei cronice C, o infecție virală hepatică.

Adulți

Asocierea dintre acest medicament, ribavirină și boceprevir este recomandată pentru utilizarea la adulți cu vârsta de 18 ani și peste pentru câteva tipuri de infecție cronică cu virus hepatitic C (denumită și infecție cu VHC). Poate fi utilizată la adulți care nu au fost tratați anterior pentru infecția cu VHC sau care anterior au utilizat medicamente numite interferoni și interferoni pegilați.

Asocierea dintre acest medicament și ribavirină este recomandată la adulții cu vârsta de 18 ani și peste care nu au fost tratați anterior cu aceste medicamente. Sunt incluși și adulții infectați cu HIV (virusul imuno-deficienței umane) cu stare clinică stabilă. Asocierea poate fi, de asemenea, utilizată pentru tratamentul adulților la care s-a înregistrat eșecul tratamentului cu un interferon alfa sau peginterferon alfa asociere cu ribavirină sau numai cu interferon alfa.

Dacă aveți o afecțiune medicală care face utilizarea ribavirinei să fie periculoasă sau dacă ați avut o problemă când ați luat acest medicament, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande numai acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Copii și adolescenți

Acest medicament este utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de minim 3 ani și adolescenți cu hepatită cronică C netratată anterior.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ViraferonPeg

Nu utilizați ViraferonPeg

Înainte de începerea tratamentului trebuie să **spuneți medicului** dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- sunteți **alergic** la peginterferon alfa-2b sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți **alergic** la orice interferon.
- în trecut ați avut **afecțiuni cardiace** severe.
- aveți o **afecțiune cardiacă** care în cursul ultimelor 6 luni nu a fost bine controlată.
- aveți afecțiuni medicale severe care vă fac să vă simțiți foarte slăbit.
- aveți hepatită autoimună sau orice altă afecțiune la nivelul **sistemului imunitar**.
- utilizați medicamente care suprimă (slăbesc) sistemul dumneavoastră imunitar.
- aveți o **afecțiune hepatică** în stadiu avansat, necontrolată (în afară de hepatita C).
- aveți o **afecțiune tiroidiană** care nu este bine controlată prin medicamente.
- aveți **epilepsie**, o afecțiune care provoacă convulsii (accese sau „crize”).
- vă aflați sub tratament cu **telbivudină** (vezi pct. „ViraferonPeg împreună cu alte medicamente”).

Nu **trebuie să utilizați** ViraferonPeg dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus.

Suplimentar, copiii și adolescenții **nu trebuie să utilizeze** acest medicament dacă au avut **afecțiuni nervoase sau mintale grave**, cum sunt **depresie severă** sau **gânduri de sinucidere**.

Atenționare: Vă rugăm să citiți și pct. „Nu lăsați” din prospectul pentru **ribavirină** și **boceprevir** înainte de utilizarea lor în asociere cu acest medicament.

Atenționări și precauții

Solicitați imediat asistență medicală dacă apar simptome de reacție alergică severă (cum sunt dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie).

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- ați avut **tulburări nervoase sau mintale severe**, sau aveți **istoric de abuz de o substanță** (de exemplu alcool sau droguri). Nu este permisă utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți care prezintă sau au avut istoric de afecțiuni psihiatrice severe (vezi pct. „Nu utilizați ViraferonPeg” de mai sus).
- sunteți tratat pentru **boli mintale** sau ați fost tratat în trecut pentru orice altă tulburare nervoasă sau mintală, incluzând **depresie** (cum sunt sentimente de tristețe, respingere) sau **comportament suicidar sau criminal** (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- ați avut **infarct miocardic** sau o **problemă cu inima**.
- aveți o **boală renală**, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică decât în mod obișnuit și vă va urmări valorile sanguine ale testelor renale pe durata tratamentului. Dacă utilizați acest medicament în asociere cu ribavirină, medicul dumneavoastră trebuie să vă urmărească pe dumneavoastră sau pe copilul de care aveți grijă cu mai multă atenție pentru a observa o eventuală scădere a numărului de globule roșii din sânge.
- aveți **ciroză hepatică** sau alte **afecțiuni hepatice** (altele decât hepatita C).
- prezentați simptome de **răceală** sau alte infecții respiratorii, cum sunt **febră**, **tuse** sau orice **dificultate în respirație**.
- aveți **diabet zaharat** sau **tensiune arterială mare**, medicul vă poate solicita dumneavoastră sau copilului de care aveți grijă să efectuați un examen oftalmologic.

- ați avut vreo **boală** severă care **afectează respirația** sau **sângele**.
 - aveți afecțiuni la nivelul pielii, **psoriazis** sau **sarcoidoză**, care se pot agrava în cursul tratamentului cu acest medicament.
 - intenționați să rămâneți **gravidă**, discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să utilizați acest medicament.
 - ați primit un **transplant de organ**, fie de rinichi sau de ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de respingere a organului transplantat. Nu uitați să discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.
 - urmați un tratament pentru **HIV** (vezi pct. „ViraferonPeg împreună cu alte medicamente”).
 - aveți o infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape.
- Atenționare: Vă rugăm să citiți și pct. „Atenționări și precauții” din prospectul pentru **ribavirină** înainte de utilizarea în asociere cu acest medicament.

Tulburările dentare și ale gurii au fost raportate la pacienți la care s-a administrat acest medicament în asociere cu ribavirină. Puteți să prezentați **afecțiuni ale gingiilor** care pot determina pierderea danturii. Puteți să prezentați **uscăciunea gurii** sau **vărsături**, ambele afecțiuni putând să vă afecteze dinții. Este important să vă periați bine dinții de două ori pe zi, să vă clătiți gura dacă prezentați vărsături și să efectuați periodic controale stomatologice.

În timpul tratamentului, unii pacienți pot prezenta **tulburări oculare** sau în situații rare, orbire. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze un examen oftalmologic înainte de începerea tratamentului dumneavoastră. În cazul oricărei tulburări de vedere, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și să efectuați imediat un examen oftalmologic complet. Dacă aveți o afecțiune medicală care poate determina pe viitor probleme oculare (de exemplu diabet zaharat sau hipertensiune arterială), pe parcursul tratamentului trebuie să efectuați examinări oftalmologice periodice. Dacă tulburările oculare se agravează sau dacă prezentați tulburări oculare noi, tratamentul trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului cu ViraferonPeg medicul dumneavoastră vă poate recomanda să beți mai multe lichide pentru a preveni hipotensiunea arterială.

Medicul dumneavoastră vă va măsura tensiunea arterială înainte să începeți tratamentul și pe parcursul tratamentului, pentru a se asigura că tratamentul pe care îl luați este eficace și sigur.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat să fie utilizat la pacienți cu vârsta sub 3 ani.

ViraferonPeg împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- luați sau ați luat recent orice alte medicamente sau vitamine/suplimente nutritive, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.
- sunteți infectat atât cu **virusul imunodeficienței umane** (HIV-pozitivi) cât și cu **virusul hepatitei C** (VHC) și sunteți tratat cu un medicament anti-HIV [inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), și/sau terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI)]. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza semnele și simptomele acestor boli.
 - Utilizarea acestui medicament în asociere cu ribavirină și cu un medicament anti-HIV poate crește riscul de acidoză lactică, insuficiență hepatică și de anomalii sanguine: reducerea numărului de globule roșii, globule albe și a celulelor pentru coagularea sanguină, denumite trombocite. Pacienții cu boală hepatică avansată care urmează tratament TARAI pot avea un risc crescut de înrăutățire a funcției hepatice, motiv pentru care adăugarea tratamentului cu acest medicament singur sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul lor.
 - Nu este sigur dacă ribavirina va modifica modul de acțiune a **zidovudinei** sau **stavudinei**. De aceea, vi se vor efectua periodic teste ale sângelui pentru a se asigura că infecția dumneavoastră cu HIV nu se agravează. Dacă se agravează, medicul

dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu ribavirină trebuie sau nu modificat. În plus, pacienții tratați cu acest medicament și ribavirină în asociere cu **zidovudină** pot prezenta risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de globule roșii în sânge). Prin urmare, nu este recomandată utilizarea de zidovudină împreună cu tratamentul asociat cu acest medicament și ribavirină.

Atenționare: Vă rugăm să citiți pct. „Alte medicamente” din prospectul pentru **ribavirină** înainte de utilizarea în asociere cu acest medicament.

- utilizați **telbivudină**. Dacă dumneavoastră utilizați **telbivudină** împreună cu acest medicament sau orice medicament de tip interferon injectabil, prezentați un risc mai mare de apariție a neuropatiei periferice (senzații de amorțeală, furnicături/sau senzații de arsură la nivelul mâinilor și/sau picioarelor). Aceste evenimente pot fi, de asemenea, mai severe. Prin urmare, nu trebuie să luați acest medicament în același timp cu telbivudină.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul acestui medicament asupra sarcinii la om este necunoscut. În timpul tratamentului cu acest medicament, fetele sau femeile la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru făt. De aceea, atât dumneavoastră, cât și partenerul dumneavoastră trebuie să fiți **deosebit de precauți** în activitatea sexuală, dacă există vreo probabilitate să rămâneți gravidă:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** la vârstă fertilă și luați ribavirină: trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Trebuie să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră;
- dacă sunteți **bărbat** și luați ribavirină: nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă **folosiți prezervativ**. Dacă partenera dumneavoastră nu este gravidă, dar este la vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect trebuie discutat cu medicul dumneavoastră.

Alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționare: Vă rugăm să citiți pct. „Sarcina și alăptarea” din prospectul pentru **ribavirină** înainte de utilizarea în asociere cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă în timp ce utilizați acest medicament vă simțiți oboseți, somnolent sau confuz.

ViraferonPeg conține zahăr

Acest medicament conține zahăr. Dacă aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să întrebați medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg)/0,7 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați ViraferonPeg

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Informații generale despre modul de administrare al acestui medicament

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza corectă din acest medicament în funcție de greutatea dumneavoastră sau a copilului de care aveți grijă. Dacă este necesar, doza poate fi modificată în timpul tratamentului.

Acest medicament este indicat pentru administrare subcutanată. Aceasta înseamnă că se administrează în stratul de grăsime de sub piele cu ajutorul unei seringi cu ac scurt. Dacă vă injectați singur acest medicament, veți fi instruit cum să pregătiți și administrați injecția. **Instrucțiunile detaliate privind modul de administrare subcutanată sunt prezentate la sfârșitul acestui prospect (vezi pct. „Cum să vă injectați singur ViraferonPeg”).**

Apa pentru preparate injectabile și pulberea ViraferonPeg sunt furnizate în flacoane separate. Preparați doza prin adăugarea apei pentru preparate injectabile peste pulberea ViraferonPeg numai înainte de momentul când doriți să faceți injecția și folosiți imediat soluția preparată. Examinați cu atenție soluția preparată, înainte de utilizare. Soluția trebuie să fie clară și incoloră. Nu folosiți soluția dacă aceasta prezintă modificări de culoare (și-a schimbat culoarea față de cum era la început) sau dacă sunt prezente particule mici în soluție. Aruncați orice soluție rămasă în flacon după ce v-ați făcut singur injecția. Pentru instrucțiuni privind eliminarea, vezi pct. 5 „Cum se găsește ViraferonPeg”.

Injectați acest medicament o dată pe săptămână, în aceeași zi a săptămânii. Injectarea în același moment al zilei în fiecare săptămână vă va ajuta să nu uitați să vă utilizați medicamentul.

Utilizați acest medicament exact cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu depășiți doza recomandată și urmați tratamentul atât timp cât v-a fost recomandat.

Dacă medicului dumneavoastră vă prescrie acest medicament împreună cu ribavirină sau cu ribavirină și boceprevir, vă rugăm să citiți prospectul pentru ribavirină și boceprevir înainte de începerea tratamentului asociat.

Utilizarea la adulți - ViraferonPeg în tratamentul asociat

În asociere cu ribavirină capsule, acest medicament se administrează de obicei în doză de 1,5 micrograme/pe kilogram corp, o dată pe săptămână. Dacă aveți o afecțiune a rinichilor, doza dumneavoastră poate fi mai mică, în funcție de starea de funcționare a acestora.

Utilizarea la copii - monoterapia cu ViraferonPeg

În monoterapie, acest medicament se administrează, de obicei, în doză de 0,5 sau 1,0 micrograme pe kilogram corp, o dată pe săptămână, timp de 6 luni până la 1 an. Dacă suferiți de o boală de rinichi, doza dumneavoastră poate să fie mai mică, în funcție de starea acestora. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră.

Utilizarea la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

ViraferonPeg se va administra împreună cu ribavirină. Doza de ViraferonPeg este determinată prin calcularea atât în funcție de înălțime, cât și de greutate corporală. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Durata tratamentului este de până la 1 an, în funcție de aprecierea doctorului pentru dumneavoastră sau pentru copilul de care aveți grijă.

Pentru toți pacienții

În cazul în care vă administrați singur injecția de acest medicament, verificați dacă doza prescrisă pentru dumneavoastră este clar menționată pe cutia medicamentului pe care îl primiți.

Dacă utilizați mai mult ViraferonPeg decât trebuie

Spuneți cât mai curând posibil medicului dumneavoastră sau al copilului de care aveți grijă sau oricărui profesionist din domeniul sănătății.

Dacă uitați să utilizați ViraferonPeg

Utilizați/administrați doza de acest medicament de îndată ce vă amintiți, dar numai în decurs de 1-2 zile de la doza uitată. Dacă este foarte aproape de următoarea injecție, nu trebuie să administrați doză dublă pentru a compensa doza uitată continuați tratamentul obișnuit.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau al copilului de care aveți grijă sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă acestea apar, pot necesita îngrijire medicală. Când acest medicament este utilizat în monoterapie, este puțin probabil ca unele dintre aceste reacții adverse să apară, iar unele nu au apărut deloc.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central:

Unele persoane pot prezenta depresie atunci când utilizează acest medicament în monoterapie sau în asocieră cu ribavirină și, în unele cazuri, au avut gânduri de a pune în pericol viața altor persoane, de sinucidere sau comportament agresiv (uneori dirijat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. În cazul în care simțiți că ați devenit depresiv sau aveți gânduri de sinucidere sau modificări de comportament, apălați de urgență la medic. Rugați un membru al familiei sau un prieten apropiat să vă ajute să fiți vigilenți în observarea semnelor de depresie sau a modificărilor de comportament.

Copiii și adolescenții au o predispoziție specială de a dezvolta depresie în timpul tratamentului cu acest medicament și ribavirină. Contactați imediat medicul sau solicitați tratament de urgență în cazul în care copilul prezintă simptome de comportament neobișnuit, se simte deprimat sau dorește să-și facă singur rău sau altora.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Pe parcursul unui an de tratament cu acest medicament administrat în asocieră cu ribavirină, unii copii și adolescenți nu au crescut sau nu au câștigat în greutate atât cât era așteptat. Câțiva copii nu au atins înălțimea așteptată pe o perioadă de 1-5,5 ani de la terminarea tratamentului.

Luăți imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă în cursul tratamentului apare vreuna dintre următoarele reacții adverse grave:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dificultate în respirație (inclusiv scurtarea respirației),
- stare de depresie,
- tulburări de somn, de gândire sau de concentrare; amețeli,
- durere de stomac severă sau crampe;
- febră sau frisoane care apar după câteva săptămâni de tratament,
- inflamație sau durere musculară (uneori severă),

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere în piept; modificări ale bătăilor inimii,
- stare de confuzie,

- dificultate în a rămâne atent, senzație de amorțeală sau furnicături,
- dureri de spate sau de șolduri; dificultate sau imposibilitatea de a elimina urina,
- probleme cu ochii sau vederea sau auzul,
- înroșire severă sau dureroasă a pielii sau mucoaselor,
- sângerare severă de la nivelul nasului, gingiilor sau a oricărei alte părți a corpului.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- dorință de a vă face rău,
- halucinații,

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- convulsii („crize”),
- sânge sau cheaguri în scaun (sau scaun negru, cu aspect de păcură),

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- dorință de a face rău altor persoane.

Alte reacții adverse care au fost raportate la adulți includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de depresie, iritabilitate, dificultăți în a adormi sau în a rămâne adormit, teamă fără motiv sau nervozitate, dificultate de concentrare, modificări ale dispoziției,
- durere de cap, amețală, senzație de oboseală, frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, infecții virale, slăbiciune,
- dificultăți la respirație, faringită (durere în gât), tuse,
- durere de stomac, vărsături, greață, diaree, lipsa poftei de mâncare, scădere în greutate, uscăciunea gurii,
- căderea părului, mâncărime, uscăciune a pielii, rupere trecătoare pe piele, iritație sau roșeață (și rar, leziuni la nivelul pielii) la locul de injectare,
- scăderea numărului de globule roșii din sânge (care poate cauza oboseală, senzație de lipsă de aer, amețală), scăderea numărului anemic, globule albe din sânge (care vă predispune la diferite infecții),
- durere la nivelul articulațiilor și mușchilor, durere musculară și osoasă.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):- scăderea numărului celulelor care realizează coagularea sângelui, numite trombocite, care poate determina apariția cu ușurință a vânătăilor și sângerărilor spontane, exces de acid uric (ca în gută) la nivelul sângelui, valori scăzute ale concentrației de calciu în sânge,

- scăderea activității glandei tiroide (care vă poate face să vă simțiți obosit, deprimat, crește sensibilitatea dumneavoastră la frig și alte simptome), creșterea activității glandei tiroide (care poate cauza nervozitate, intoleranță la căldură și transpirații excesive, pierdere în greutate, palpitații, tremurături), ganglioni măriți de volum (mărirea nodulilor limfatici), sete,
- modificări de comportament sau comportament agresiv (uneori împotriva altor persoane), stare de agitație, nervozitate, somnolență, dificultate la adormire, vise neobișnuite, lipsa interesului pentru activități, lipsa interesului pentru sex, probleme de erecție, creșterea poftei de mâncare, confuzie, tremurături ale mâinilor, coordonare deficitară, vertij (senzație de învârtire), senzație de amorțeală, durere sau înțepături, creșterea sau scăderea senzației tactile, tensiune musculară, durere la nivelul extremităților, artrită, migrenă, transpirații accentuate,
- durere sau infecție la nivelul ochilor, vedere încețoșată, ochi uscați sau înlăcrimați, modificări ale auzului/surditate, țiuitori în urechi,
- sinuzită, infecții respiratorii, nas înfundat sau cu secreții nazale abundente, dificultate de vorbire, sângerări din nas, vezicule (herpes simplex), infecții fungice sau bacteriene, infecții/durere la nivelul urechii,
- indigestie (disconfort la nivelul stomacului), arsuri în capul pieptului, roșeață sau inflamație la nivelul gurii sau afte, senzație de arsură la nivelul limbii, înroșire sau sângerare la nivelul gingiilor, constipație, gaze intestinale (flatulență), balonare, hemoroizi, inflamație a limbii, modificări ale gustului, probleme dentare, pierdere excesivă a apei din corp, ficat mărit,

- psoriazis, sensibilitate la lumina solară, erupție pe piele cu leziuni punctiforme, proeminente, roșeață a pielii sau afecțiuni ale pielii, umflare a feței, mâini sau picioare umflate, eczemă (inflamație, roșeață, mâncărime și uscăciune a pielii posibil însoțită de leziuni zemuinde), acnee, urticarie, textură anormală a părului, afecțiuni ale unghiilor, durere la locul de injectare,
- menstruație dureroasă, neregulată sau lipsa menstruației, menstruație anormal de abundentă și prelungită, probleme ale ovarelor și vaginului, durere la nivelul sânilor, probleme sexuale, iritație a prostatei, necesitate de urinare mai frecventă,
- durere în piept, durere pe partea dreaptă în jurul coastelor, stare de rău, tensiune arterială scăzută sau crescută, senzație de leșin, înroșire trecătoare a feței, palpitații (perceperea bătailor inimii), ritm rapid al inimii.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- sinucidere, tentativă de sinucidere, gânduri de autovătămare, atac de panică, deziluzie, halucinații,
- reacții de hipersensibilitate la medicament, infarct miocardic, inflamație a pancreasului, durere la nivelul oaselor, diabet zaharat,
- „pete de vată” (depozite albe la nivelul retinei).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- cetoacidoză diabetică (urgență medicală cauzată de acumularea de corpi cetonici în corp, ca rezultat al scăpării de sub control a diabetului zaharat),
- crize (convulsii) și tulburări bipolare (tulburări ale dispoziției caracterizate prin alternarea stărilor de tristețe cu cele de exaltare),
- probleme oculare incluzând tulburări de vedere, leziuni la nivelul feței, obstrucție a arterei retiniene, inflamație a nervului optic, umflare la nivelul ochilor,
- insuficiență cardiacă congestivă, tulburări ale ritmului inimii, pericardită (inflamație a membranei care învelește inima), inflamație și degenerarea țesutului muscular și a nervilor periferici, probleme cu rinichii,
- sarcoidoză (o boală caracterizată prin febră persistentă, scădere în greutate, durere și inflamație a articulațiilor, leziuni la nivelul pielii și ganglionilor umflați).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

- anemie aplastică, accident vascular cerebral (evenimente vasculare cerebrale), necroliză epidermică toxică/sindrom Stevens Johnson/eritem multiform (o serie de erupții pe piele cu diferite grade de severitate incluzând deces, care se poate asocia cu prezența de afte la nivelul gurii, nasului, ochilor și altor mucoase și descuamarea zonei afectate a pielii).
- pierderea stării de conștiență - apărut foarte rar în cazul utilizării de alfa interferoni, în majoritatea cazurilor la pacienți varstnici tratați cu doze mari.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- aplazie eritrocitară pură (o afecțiune în care organismul nu mai produce sau produce foarte puțin globule roșii). Aceasta determină anemie severă, simptome care includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.
- paralizie a feței (slăbiciune și pierderea unilaterală a tonusului feței), reacții alergice severe cum sunt angioedem (o afecțiune alergică a pielii caracterizată prin zone de tumefacție circumscrișă a pielii și a straturilor de sub piele, a mucoaselor și uneori a organelor interne), manie (entuziasm excesiv sau nemotivat), revărsat pericardic (acumulare de lichid între pericard (membrana care învelește inima) și inimă), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării), schimbarea culorii limbii.
- gânduri de vătămare a altor persoane.
- fibroză pulmonară (cicatrizarea plămânilor).
- hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu ViraferonPeg.

- reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHC/VHB (reapariția hepatitei B).

Dacă sunteți **adult cu infecție asociată VHC/HIV și urmați tratament cu TARAI**, adăugarea acestui medicament și a ribavirinei vă poate crește riscul de acidoză lactică, insuficiență hepatică și dezvoltare a unor anomalii la nivelul sângelui (scăderea numărului de globule roșii care transportă oxigenul, a anumitor globule albe care luptă împotriva infecțiilor și a celulelor care coagulează sângele numite trombocite).

Următoarele reacții adverse suplimentare (care nu au fost prezentate mai sus) au apărut în urma utilizării asocierii acestui medicament și a ribavirinei capsule (la adulți) în cazul pacienților cu infecție asociată VHC/HIV tratați cu TARAI:

- candidoză orală (afte),
- metabolizarea deficitară a grăsimilor,
- scăderea numărului de limfocite CD4,
- scăderea poftei de mâncare,
- dureri de spate,
- hepatită,
- dureri la nivelul membrelor,
- și diverse modificări ale analizelor de laborator ale sângelui.

Reacții adverse la copii și adolescenți

Următoarele reacții adverse au apărut **la copii și adolescenți**:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- pierdere a poftei de mâncare, amețeli, dureri de cap, vărsături, greață, dureri de stomac,
- cădere a părului, uscăciune a pielii, dureri ale mușchilor și articulațiilor, înroșire la locul injectiei,
- iritabilitate, oboseală, stare de rău, durere, tremurături, febră, simptome asemănătoare gripei, slăbiciune, scădere a ratei de creștere (comparativ cu înălțimea și greutatea corespunzătoare vârstei),
- scădere a numărului globulelor roșii din sânge care poate determina oboseală, scurtare a respirației, amețeli.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții fungice, răceală, vezicule (herpes simplex), faringită (durere în gât), sinuzită, infecții ale urechii, tuse, senzație de frig, durere la nivelul ochilor,
- scădere a numărului celulelor care realizează coagularea sângelui, numite trombocite, care determină apariția cu ușurință a vânătăilor și sângerărilor spontane, umflare a ganglionilor (umflare a nodulilor limfatici), rezultate anormale ale testelor de sânge pentru tiroidă, scăderea activității glandei tiroide, care poate determina oboseală, depresie, creșterea sensibilității la frig și alte simptome,
- dorința și tentativă de autovătămare, comportament agresiv, agitație, mânie, modificări ale dispoziției, nervozitate sau neliniște, depresie, teamă fără motiv, probleme la adormire sau de menținere a somnului, instabilitate emoțională, somn dificil, somnolență, tulburări ale atenției,
- modificări ale gustului, diaree, disconfort la nivelul stomacului, durere la nivelul gurii,
- leșin, palpitații (perceperea bătailor inimii), frecvență cardiacă crescută, înroșirea trecătoare a feței, sângerare la nivelul nasului,
- leziuni la nivelul gurii, exfoliere a buzelor și ulceratii în colțul gurii, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, mâncărime, eczeme (inflamație, roșeață, mâncărime și uscăciune a pielii posibil însoțite de leziuni zemuinde), acnee,
- dureri de spate, dureri ale oaselor și mușchilor, dureri la nivelul membrelor, uscăciune, durere, erupție trecătoare pe piele, iritație sau mâncărime la locul injectării.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- urinare dificilă sau dureroasă, urinare frecventă, prezența în exces a proteinelor în urină, menstruație dureroasă,

- mâncărime la nivelul zonei anale (oxiuri sau ascarizi), inflamație a mucoasei stomacului și intestinelor, inflamație a gingiilor, ficat mărit,
- comportament anormal, tulburări emoționale, frică, coșmaruri, tremurături, scăderea sensibilității tactile, senzație de amorțeală sau furnicături, durere care iradiază de-a lungul traseului unui sau mai multor nervi, somnolență,
- sângerări la nivelul mucoasei care acoperă suprafața internă a pleoapelor, mâncărime la nivelul ochilor, durere oculară, vedere încețoșată, intoleranță la lumină,
- hipotensiune arterială, paloare, disconfort nazal, secreții nazale abundente, respirație șuierătoare, dificultăți la respirație, disconfort sau durere în piept,
- roșeață, inflamație, durere la nivelul pielii, vezicule (herpes zoster), piele sensibilă la lumina solară, erupție pe piele cu leziuni punctiforme proeminente, modificări de culoare ale pielii, exfoliere a pielii, fasciculații musculare, contracții musculare, durere la nivelul feței, vânătași.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Atenționare pentru pacienții adulți la care s-a prescris terapia asociată dintr-un acest medicament, boceprevir și ribavirină: Vă rugăm să citiți pct. „Reacții adverse posibile” în aceste prospecte.

5. Cum se păstrează ViraferonPeg

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, după EXP.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Soluția reconstituită (soluția preparată de dumneavoastră prin adăugarea de apă pentru preparate injectabile peste pulberea ViraferonPeg) trebuie utilizată imediat sau în decurs de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare ale pulberii, care trebuie să fie albă. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră. A nu se utiliza dacă prezintă modificări de culoare sau particule în suspensie. Flacoanele de ViraferonPeg sunt pentru o singură utilizare. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Nu aruncați acest medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

6.1. Ce conține ViraferonPeg

- Substanța activă este peginterferon alfa-2b.

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 50 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

Fiecare flacon conține 50 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 80 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

Fiecare flacon conține 80 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 100 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.
Fiecare flacon conține 100 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 120 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.
Fiecare flacon conține 120 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 150 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.
Fiecare flacon conține 150 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

- Celelalte componente sunt:

Pulbere: fosfat disodic, anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, zahăr și ponsorbat 80;

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Cum arată ViraferonPeg și conținutul ambalajului

Acest medicament este o pulbere și solvent (lichid) pentru soluție injectabilă.

Pulberea albă este conținută într-un flacon din sticlă de 2 ml, iar solventul este limpede și incolor și este conținut într-o fiolă din sticlă de 2 ml.

ViraferonPeg este disponibil în mai multe mărimi de ambalaj:

- 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă și 1 fiolă cu solvent pentru preparate injectabile;
- 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă, 1 fiolă cu solvent pentru preparate injectabile, 1 seringă, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant;
- 4 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă și 4 fiole cu solvent pentru preparate injectabile;
- 4 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă, 4 fiole cu solvent pentru preparate injectabile, 4 seringi, 8 ace pentru injecție și 4 tampoane dezinfectante;
- 6 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă și 6 fiole cu solvent pentru preparate injectabile;
- 12 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă, 12 fiole cu solvent pentru preparate injectabile, 12 seringi, 24 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

Cum să vă administrați singur ViraferonPeg?

Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății vă va instrui cum să vă administrați singur acest medicament. Nu încercați să vă injectați singur până când nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării. Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur acest medicament. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon ViraferonPeg cu pulbere pentru soluție injectabilă;
 - o fiolă cu solvent apă pentru preparate injectabile pentru prepararea ViraferonPeg injectie;
 - o seringă de 1 ml;
 - un ac lung (de exemplu 0,8 × 40 mm [calibrul 21, 1,5 inch]) utilizat pentru a adăuga apă pentru preparate injectabile în flaconul cu pulbere ViraferonPeg;
 - un ac scurt (de exemplu 0,3 × 13 mm [calibrul 30, 0,5 inch]) pentru injecție subcutanată;
 - un tampon dezinfectant.
- Spălați-vă mâinile cu atenție.

Reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă ViraferonPeg

Înainte de reconstituire, acest medicament poate avea aspect de comprimat alb, sond, întreg sau sfărâmat, sau poate fi sub formă de pulbere albă.

Când întreaga cantitate de solvent este amestecată cu toată cantitatea de ViraferonPeg pulbere, soluția rezultată va avea concentrația corectă din care se va măsura doza (cantitatea înscrisă pe etichetă este conținută în 0,5 ml).

În timpul preparării acestui medicament pentru injectare, la măsurarea dozei și la injectare se pierde o cantitate mică. Prin urmare, fiecare flacon conține un surplus de solvent și ViraferonPeg pulbere pentru a asigura administrarea dozei înscrise pe etichetă, în 0,5 ml ViraferonPeg soluție injectabilă.

- Îndepărtați capacul protector al flaconului ViraferonPeg.
- Curățați dopul de cauciuc al flaconului cu un tampon dezinfectant. Puteți păstra tamponul pentru a curăța suprafața de piele unde vă veți injecta doza.
- Scoateți seringă din ambalaj și **nu atingeți vârful seringii.**
- Luați acul lung și fixați-l strâns în vârful seringii.
- Îndepărtați învelișul de protecție al acului fără să atingeți acul și țineți în mână seringă cu acul fixat.
- Loviți ușor cu mâna vârful fiolei cu solvent pentru ca tot lichidul să rămână la baza fiolei.
- Rupeți vârful fiolei cu solvent.
- Introduceți acul în fiolă cu solvent și extrageți întreaga cantitate de solvent.
- Apoi inserați acul prin capacul de cauciuc de deasupra flaconului cu ViraferonPeg. Îndreptați cu grijă vârful acului spre peretele de sticlă al flaconului fără să atingeți cu mâinile dopul flaconului curățat în prealabil.
- Injectați **ÎN CET** solventul îndreptând jetul de lichid spre peretele flaconului. Nu îndreptați jetul de lichid direct spre produsul solid sau sub formă de pulbere și nu injectați lichidul rapid, pentru a evita formarea de bule de aer în exces. Timp de câteva minute soluția poate prezenta aspect de pulbere sau bule de aer. Acest lucru este de așteptat și nu reprezintă motiv de îngrijorare.
- Pentru a dizolva întreg conținutul, răsușiți ușor flaconul de ViraferonPeg, lăsând în flacon acul cu seringă atașată.
- **Nu agitați**, ci întoarceți ușor flaconul cu capul în jos până când toată pulberea din vârful flaconului se dizolvă.
- Conținutul flaconului este astfel dizolvat complet.
- Lăsați flaconul în poziție verticală pentru a permite eventualelor bule de aer prezente în soluție să urce la suprafața soluției.

După ridicarea bulelor de aer către suprafață, soluția trebuie să fie clară cu un inel subțire de bule de aer la suprafață. Folosiți imediat această soluție. Dacă nu poate fi utilizată imediat, soluția trebuie păstrată la frigider timp de până la maximum 24 de ore.

Măsurarea dozei de ViraferonPeg din soluția reconstituită

Cu o mână, întoarceți flaconul cu seringă atașată cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția reconstituită de ViraferonPeg. Cu cealaltă mână, veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă o cantitate puțin mai mare decât doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți îndreptată în sus seringă cu acul introdus în flacon. Scoateți seringă din acul lung, fără să atingeți vârful seringii și lăsați acul în flacon. Luați acul scurt și fixați-l în vârful seringii. Îndepărtați învelișul protector de pe acul seringii și verificați dacă sunt bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția reconstituită înainte de a o administra: nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare (modificarea culorii soluției față de culoarea originală) sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injectarea soluției

Alegeți locul de injecție. Cele mai bune locuri de injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi. Acestea sunt coapsa, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc) și abdomenul (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați-vă injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului.

Schimbați de fiecare dată locul unde vă administrați injecția.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmați să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele într-un unghi de aproximativ 45°. După ce ați introdus acul, îndepărtați mâna care prinde pielea și folosiți-o pentru a ține seringă. Cu o mână trageți foarte ușor pistonul. Dacă în seringă vine sânge, acul a intrat într-un vas de sânge. Nu faceți injecția în acest loc; scoateți acul și repetați procedura. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt. Scoateți acul din piele. Apăsăți locul injecției cu un mic bandaj sau tifon steril, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul, fiola și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acele în condiții de siguranță, într-un recipient închis.

Prospect: Informații pentru utilizator

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
peginterferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumerate în acest prospect. Vezi pct. 4..

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ViraferonPeg și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ViraferonPeg
3. Cum să utilizați ViraferonPeg
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ViraferonPeg
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ViraferonPeg și pentru ce se utilizează

Substanța activă din acest medicament este o proteină numită peginterferon alfa-2b, care aparține clasei de medicamente denumite interferoni. Interferonii sunt produși de către sistemul imunitar al organismului dumneavoastră pentru a vă ajuta la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Acest medicament este injectat în corpul dumneavoastră pentru a lucra împreună cu sistemul dumneavoastră imunitar. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul hepatitei cronice C, o infecție virală hepatică.

Adulți

Asocierea dintre acest medicament, ribavirină și boceprevir este recomandată pentru utilizarea la adulți cu vârsta de 18 ani și peste pentru câteva tipuri de infecție cronică cu virus hepatitic C (denumită și infecție cu VHC). Poate fi utilizată la adulți care nu au fost tratați anterior pentru infecția cu VHC sau care anterior au utilizat medicamente numite interferoni și interferoni pegilați.

Asocierea dintre acest medicament și ribavirină este recomandată la adulții cu vârsta de 18 ani și peste care nu au fost tratați anterior cu aceste medicamente. Sunt incluși și adulții infectați cu HIV (virusul imunodeficienței umane) cu stare clinică stabilă. Asocierea poate fi, de asemenea, utilizată pentru tratamentul adulților la care s-a înregistrat eșecul tratamentului cu un interferon alfa sau peginterferon alfa în asociere cu ribavirină sau numai cu interferon alfa.

Dacă aveți o afecțiune medicală care face utilizarea ribavirinei să fie periculoasă sau dacă ați avut o problemă când ați luat acest medicament, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande numai acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Copii și adolescenți

Acest medicament este utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de minim 3 ani și adolescenți cu hepatită cronică C netratată anterior.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ViraferonPeg

Nu utilizați ViraferonPeg

Înainte de începerea tratamentului trebuie să **spuneți medicului** dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- sunteți **alergic** la peginterferon alfa-2b sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți **alergic** la orice interferon.
- în trecut ați avut **afecțiuni cardiace** severe.
- aveți o **afecțiune cardiacă** care în cursul ultimelor 6 luni nu a fost bine controlată.
- aveți afecțiuni medicale severe care vă fac să vă simțiți foarte slăbit.
- aveți hepatită autoimună sau orice altă afecțiune la nivelul **sistemului imunitar**.
- utilizați medicamente care suprimă (slăbesc) sistemul dumneavoastră imunitar.
- aveți o **afecțiune hepatică** în stadiu avansat, necontrolată (în afara de hepatita C).
- aveți o **afecțiune tiroidiană** care nu este bine controlată prin medicamente.
- aveți **epilepsie**, o afecțiune care provoacă convulsii (accese sau „crize”).
- vă aflați sub tratament cu **telbivudină** (vezi pct. „ViraferonPeg împreună cu alte medicamente”).

Nu **trebuie să utilizați** ViraferonPeg dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus.

Suplimentar, copiii și adolescenții **nu trebuie să utilizeze** acest medicament dacă au avut **afecțiuni nervoase sau mintale grave**, cum sunt **depresie severă** sau **gânduri de sinucidere**.

Atenționare: Vă rugăm să citiți și pe „Nu luați” din prospectul pentru **ribavirină** și **boceprevir** înainte de utilizarea lor în asociere cu acest medicament.

Atenționări și precauții

Solicitați imediat asistență medicală dacă apar simptome de reacție alergică severă (cum sunt dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie).

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- ați avut **tulburări nervoase sau mintale severe**, sau aveți **istoric de abuz de o substanță** (de exemplu alcool sau droguri). Nu este permisă utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți care prezintă sau au avut istoric de afecțiuni psihiatrice severe (vezi pct. „Nu utilizați ViraferonPeg” de mai sus).
- sunteți tratat pentru **boli mintale** sau ați fost tratat în trecut pentru orice altă tulburare nervoasă sau mintală, incluzând **depresie** (cum sunt sentimente de tristețe, respingere) sau **comportament suicidar sau criminal** (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- ați avut **infarct miocardic** sau o **problemă cu inima**.
- aveți o **boală renală**, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică decât în mod obișnuit și vă va urmări valorile sanguine ale testelor renale pe durata tratamentului. Dacă utilizați acest medicament în asociere cu ribavirină, medicul dumneavoastră trebuie să vă urmărească pe dumneavoastră sau pe copilul de care aveți grijă cu mai multă atenție pentru a observa o eventuală scădere a numărului de globule roșii din sânge.
- aveți **ciroză hepatică** sau alte **afecțiuni hepatice** (altele decât hepatita C).

- prezentați simptome de **răceală** sau alte infecții respiratorii, cum sunt **febră**, **tuse** sau orice **dificultate în respirație**.
 - aveți **diabet zaharat** sau **tensiune arterială mare**, medicul vă poate solicita dumneavoastră sau copilului de care aveți grijă să efectuați un examen oftalmologic.
 - ați avut vreo **boală** severă care **afectează respirația** sau **sângele**.
 - aveți afecțiuni la nivelul pielii, **psoriazis** sau sarcoidoză, care se pot agrava în cursul tratamentului cu acest medicament.
 - intenționați să rămâneți **gravidă**, discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să utilizați acest medicament.
 - ați primit un **transplant de organ**, fie de rinichi sau de ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de respingere a organului transplantat. Nu uitați să discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.
 - urmați un tratament pentru **HIV** (vezi pct. „ViraferonPeg împreună cu alte medicamente”)
 - aveți o infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape.
- Atenționare: Vă rugăm să citiți și pct. „Atenționări și precauții” din prospectul pentru **ribavirină** înainte de utilizarea în asociere cu acest medicament.

Tulburările dentare și ale gurii au fost raportate la pacienți la care s-a administrat acest medicament în asociere cu ribavirină. Puteți să prezentați **afecțiuni ale gingiilor** care pot determina pierderea danturii. Puteți să prezentați **uscăciunea gurii** sau **vărsături**, ambele afecțiuni putând să vă afecteze dinții. Este important să vă periați bine dinții de două ori pe zi, să vă clătiți gura dacă prezentați vărsături și să efectuați periodic controale stomatologice.

În timpul tratamentului, unii pacienți pot prezenta **tulburări oculare** sau în situații rare, orbire. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze un examen oftalmologic înainte de începerea tratamentului dumneavoastră. În cazul oricărei tulburări de vedere, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și să efectuați imediat un examen oftalmologic complet. Dacă aveți o afecțiune medicală care poate determina pe viitor probleme oculare (de exemplu diabet zaharat sau hipertensiune arterială), pe parcursul tratamentului trebuie să efectuați examinări oftalmologice periodice. Dacă tulburările oculare se agravează sau dacă prezentați tulburări oculare noi, tratamentul trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului cu ViraferonPeg medicul dumneavoastră vă poate recomanda să beți mai multe lichide pentru a preveni hipotensiunea arterială.

Medicul dumneavoastră vă va măsura tensiunea arterială înainte să începeți tratamentul și pe parcursul tratamentului, pentru a se asigura că tratamentul pe care îl luați este eficace și sigur.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat să fie utilizat la pacienți cu vârsta sub 3 ani.

ViraferonPeg împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- luați sau ați luat recent orice alte medicamente sau vitamine/suplimente nutritive, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.
- sunteți infectat atât cu **virusul imunodeficienței umane** (HIV-pozitivi) cât și cu **virusul hepatitei C** (VHC) și sunteți tratat cu un medicament anti-HIV [inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), și/sau terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI)]. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza semnele și simptomele acestor boli.
 - o Utilizarea acestui medicament în asociere cu ribavirină și cu un medicament anti-HIV poate crește riscul de acidoză lactică, insuficiență hepatică și de anomalii sanguine: reducerea numărului de globule roșii, globule albe și a celulelor pentru coagularea sanguină, denumite trombocite. Pacienții cu boală hepatică avansată care urmează tratament TARAI pot avea un risc crescut de înrăutățire a funcției hepatice, motiv

pentru care adăugarea tratamentului cu acest medicament singur sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul lor.

- Nu este sigur dacă ribavirina va modifica modul de acțiune a **zidovudinei** sau **stavudinei**. De aceea, vi se vor efectua periodic teste ale sângelui pentru a se asigura că infecția dumneavoastră cu HIV nu se agravează. Dacă se agravează, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu ribavirină trebuie sau nu modificat. În plus, pacienții tratați cu acest medicament și ribavirină în asociere cu **zidovudină** pot prezenta risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de globule roșii în sânge). Prin urmare, nu este recomandată utilizarea de zidovudină împreună cu tratamentul asociat cu acest medicament și ribavirină.

Atenționare: Vă rugăm să citiți pct. „Alte medicamente” din prospectul pentru **ribavirină** înainte de utilizarea în asociere cu acest medicament.

- utilizați **telbivudină**. Dacă dumneavoastră utilizați **telbivudină** împreună cu acest medicament sau orice medicament de tip interferon injectabil, prezentați un risc mai mare de apariție a neuropatiei periferice (senzații de amorțeală, furnicături/sau senzații de arsură la nivelul mâinilor și/sau picioarelor). Aceste evenimente pot fi, de asemenea, mai severe. Prin urmare, nu trebuie să luați acest medicament în același timp cu telbivudină.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul acestui medicament asupra sarcinii la om este necunoscut. În timpul tratamentului cu acest medicament, fetele sau femeile la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru făt. De aceea, atât dumneavoastră, cât și partenerul dumneavoastră trebuie să fiți **deosebit de precauți** în activitatea sexuală, dacă există vreo probabilitate să rămâneți gravidă:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** la vârstă fertilă și luați ribavirină:

trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Trebuie să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și luați ribavirină:

nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă **folosiți prezervativ**. Dacă partenera dumneavoastră nu este gravidă, dar este la vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect trebuie discutat cu medicul dumneavoastră.

Alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționare: Vă rugăm să citiți pct. „Sarcina și alăptarea” din prospectul pentru **ribavirină** înainte de utilizarea în asociere cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă în timp ce utilizați acest medicament vă simțiți obosit, somnolent sau confuz.

ViraferonPeg conține zahăr

Acest medicament conține zahăr. Dacă aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să întrebați medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg)/0,7 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați ViraferonPeg

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Informații generale despre modul de administrare al acestui medicament

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza corectă din acest medicament în funcție de greutatea dumneavoastră sau a copilului de care aveți grijă. Dacă este necesar, doza poate fi modificată în timpul tratamentului.

Acest medicament este indicat pentru administrare subcutanată. Aceasta înseamnă că se administrează în stratul de grăsime de sub piele cu ajutorul unui ac scurt. Dacă vă injectați singur acest medicament, veți fi instruit cum să pregătiți și administrați injecția. **Instrucțiunile detaliate privind modul de administrare subcutanată sunt prezentate la sfârșitul acestui prospect (vezi ANEXA LA PROSPECT „Cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut ViraferonPeg”).**

Preparați doza numai înainte de momentul când doriți să faceți injecția și folosiți-o imediat. Examinați cu atenție soluția preparată, înainte de utilizare. Soluția trebuie să fie clară și incoloră. Nu folosiți soluția dacă aceasta prezintă modificări de culoare (și-a schimbat culoarea față de cum era la început) sau dacă sunt prezente particule mici în soluție. Aruncați orice soluție rămasă în stiloul injector preumplut ViraferonPeg (CLEARCLICK) după ce v-ați făcut singur injecția. Pentru instrucțiuni privind eliminarea, pct. 5 „Cum se păstrează ViraferonPeg”.

Injectați acest medicament o dată pe săptămână, în aceeași zi a săptămânii. Injectarea în același moment al zilei în fiecare săptămână vă va ajuta să nu uitați să vă utilizați medicamentul.

Utilizați acest medicament exact cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu depășiți doza recomandată și urmați tratamentul atât timp cât v-a fost recomandat.

Dacă medicului dumneavoastră vă prescrie acest medicament împreună cu ribavirină sau cu ribavirină și boceprevir, vă rugăm să citiți prospectele pentru ribavirină și boceprevir înainte de începerea tratamentului asociat.

Utilizarea la adulți - ViraferonPeg în tratamentul asociat

În asociere cu ribavirină capsule, acest medicament se administrează de obicei în doză de 1,5 micrograme pe kilogram corp, o dată pe săptămână. Dacă aveți o afecțiune a rinichilor, doza dumneavoastră poate fi mai mică, în funcție de starea de funcționare a acestora.

Utilizarea la adulți - monoterapie cu ViraferonPeg

În monoterapie, acest medicament se administrează, de obicei, în doză de 0,5 sau 1,0 micrograme pe kilogram corp, o dată pe săptămână, timp de 6 luni până la 1 an. Dacă suferiți de o boală de rinichi, doza dumneavoastră poate să fie mai mică, în funcție de starea acestora. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră.

Utilizarea la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

ViraferonPeg se va administra împreună cu ribavirină. Doza de ViraferonPeg este determinată prin calcularea atât în funcție de înălțime, cât și de greutate corporală. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Durata tratamentului este de până la 1 an, în funcție de aprecierea doctorului pentru dumneavoastră sau pentru copilul de care aveți grijă.

Pentru toți pacienții

În cazul în care vă administrați singur injecția de acest medicament, verificați dacă doza prescrisă pentru dumneavoastră este clar menționată pe cutia medicamentului pe care îl primiți.

Dacă utilizați mai mult ViraferonPeg decât trebuie

Spuneți cât mai curând posibil medicului dumneavoastră sau al copilului de care aveți grijă sau oricărui profesionist din domeniul sănătății.

Dacă uitați să utilizați ViraferonPeg

Utilizați/administrați doza de acest medicament de îndată ce vă amintiți, dar numai în decurs de 1-2 zile de la doza uitată. Dacă este foarte aproape de următoarea injecție, nu trebuie să administrați doză dublă pentru a compensa doza uitată continuați tratamentul obișnuit.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau al copilului de care aveți grijă sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă acestea apar, pot necesita îngrijire medicală. Când acest medicament este utilizat în monoterapie este puțin probabil ca unele dintre aceste reacții adverse să apară, iar unele nu au apărut deloc.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central:

Unele persoane pot prezenta depresie atunci când utilizează acest medicament în monoterapie sau în asocieră cu ribavirină și, în unele cazuri, au avut gânduri de a pune în pericol viața altor persoane, de sinucidere sau comportament agresiv (uneori dirijat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. În cazul în care simțiți că ați devenit depresiv sau aveți gânduri de sinucidere sau modificări de comportament, apelați de urgență la medic. Rugați un membru al familiei sau un prieten apropiat să vă ajute să fiți vigilent în observarea semnelor de depresie sau a modificărilor de comportament.

Copiii și adolescenții au o predispoziție specială de a dezvolta depresie în timpul tratamentului cu acest medicament și ribavirină. Contactați imediat medicul sau solicitați tratament de urgență în cazul în care copilul prezintă simptome de comportament neobișnuit, se simte deprimat sau dorește să-și facă singur rău sau altora.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Pe parcursul unui an de tratament cu acest medicament administrat în asocieră cu ribavirină, unii copii și adolescenți nu au crescut sau nu au câștigat în greutate atât cât era așteptat. Câțiva copii nu au atins înălțimea așteptată pe o perioadă de 1-5,5 ani de la terminarea tratamentului.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă în cursul tratamentului apare vreuna dintre următoarele reacții adverse grave:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dificultate în respirație (inclusiv scurtarea respirației),
- stare de depresie,
- tulburări de somn, de gândire sau de concentrare; amețeli,
- durere de stomac severă sau crampe;
- febră sau frisoane care apar după câteva săptămâni de tratament,
- inflamație sau durere musculară (uneori severă),

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere în piept; modificări ale bătăilor inimii,
- stare de confuzie,

- dificultate în a rămâne atent, senzație de amorțeală sau furnicături,
- dureri de spate sau de șolduri; dificultate sau imposibilitatea de a elimina urina,
- probleme cu ochii sau vederea sau auzul,
- înroșire severă sau dureroasă a pielii sau mucoaselor,
- sângerare severă de la nivelul nasului, gingiilor sau a oricărei alte părți a corpului.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- dorință de a vă face rău,
- halucinații,

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- convulsii („crize”),
- sânge sau cheaguri în scaun (sau scaun negru, cu aspect de păcură),

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- dorință de a face rău altor persoane.

Alte reacții adverse care au fost raportate la adulți includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de depresie, iritabilitate, dificultăți în a adormi sau în a rămâne adormit, teamă fără motiv sau nervozitate, dificultate de concentrare, modificări ale dispoziției,
- durere de cap, amețală, senzație de oboseală, frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, infecții virale, slăbiciune,
- dificultăți la respirație, faringită (durere în gât), tuse,
- durere de stomac, vărsături, greață, diaree, lipsa poftei de mâncare, scădere în greutate, uscăciunea gurii,
- căderea părului, mâncărime, uscăciune a pielii, rupere trecătoare pe piele, iritație sau roșeață (și rar, leziuni la nivelul pielii) la locul de injectare,
- scăderea numărului de globule roșii din sânge (care poate cauza oboseală, senzație de lipsă de aer, amețală), scăderea numărului anormalelor globule albe din sânge (care vă predispune la diferite infecții),
- durere la nivelul articulațiilor și mușchilor, durere musculară și osoasă.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):- scăderea numărului celulelor care realizează coagularea sângelui, numite trombocite, care poate determina apariția cu ușurință a vânătăilor și sângerărilor spontane, exces de acid uric (ca în gută) la nivelul sângelui, valori scăzute ale concentrației de calciu în sânge,

- scăderea activității glandei tiroide (care vă poate face să vă simțiți obosit, deprimat, crește sensibilitatea dumneavoastră la frig și alte simptome), creșterea activității glandei tiroide (care poate cauza nervozitate, intoleranță la căldură și transpirații excesive, pierdere în greutate, palpitații, tremurături), ganglioni măriți de volum (mărirea nodulilor limfatici), sete,
- modificări de comportament sau comportament agresiv (uneori împotriva altor persoane), stare de agitație, nervozitate, somnolență, dificultate la adormire, vise neobișnuite, lipsa interesului pentru activități, lipsa interesului pentru sex, probleme de erecție, creșterea poftei de mâncare, confuzie, tremurături ale mâinilor, coordonare deficitară, vertij (senzație de învârtire), senzație de amorțeală, durere sau înțepături, creșterea sau scăderea senzației tactile, tensiune musculară, durere la nivelul extremităților, artrită, migrenă, transpirații accentuate,
- durere sau infecție la nivelul ochilor, vedere încețoșată, ochi uscați sau înlăcrimați, modificări ale auzului/surditate, țiuitori în urechi,
- sinuzită, infecții respiratorii, nas înfundat sau cu secreții nazale abundente, dificultate de vorbire, sângerări din nas, vezicule (herpes simplex), infecții fungice sau bacteriene, infecții/durere la nivelul urechii,
- indigestie (disconfort la nivelul stomacului), arsuri în capul pieptului, roșeață sau inflamație la nivelul gurii sau afte, senzație de arsură la nivelul limbii, înroșire sau sângerare la nivelul gingiilor, constipație, gaze intestinale (flatulență), balonare, hemoroizi, inflamație a limbii, modificări ale gustului, probleme dentare, pierdere excesivă a apei din corp, ficat mărit,

- psoriazis, sensibilitate la lumina solară, erupție pe piele cu leziuni punctiforme, proeminente, roșeață a pielii sau afecțiuni ale pielii, umflare a feței, mâini sau picioare umflate, eczemă (inflamație, roșeață, mâncărime și uscăciune a pielii posibil însoțită de leziuni zemuinde), acnee, urticarie, textură anormală a părului, afecțiuni ale unghiilor, durere la locul de injectare,
- menstruație dureroasă, neregulată sau lipsa menstruației, menstruație anormal de abundentă și prelungită, probleme ale ovarelor și vaginului, durere la nivelul sânilor, probleme sexuale, iritație a prostatei, necesitate de urinare mai frecventă,
- durere în piept, durere pe partea dreaptă în jurul coastelor, stare de rău, tensiune arterială scăzută sau crescută, senzație de leșin, înroșire trecătoare a feței, palpitații (perceperea bătailor inimii), ritm rapid al inimii.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- sinucidere, tentativă de sinucidere, gânduri de autovătămare, atac de panică, deziluzie, halucinații,
- reacții de hipersensibilitate la medicament, infarct miocardic, inflamație a pancreasului, durere la nivelul oaselor, diabet zaharat,
- „pete de vată” (depozite albe la nivelul retinei).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- cetoacidoză diabetică (urgență medicală cauzată de acumularea de corpi cetonici în corp, ca rezultat al scăpării de sub control a diabetului zaharat),
- crize (convulsii) și tulburări bipolare (tulburări ale dispoziției caracterizate prin alternarea stărilor de tristețe cu cele de exaltare),
- probleme oculare incluzând tulburări de vedere, leziuni la nivelul feței, obstrucție a arterei retiniene, inflamație a nervului optic, umflare la nivelul ochilor,
- insuficiență cardiacă congestivă, tulburări ale ritmului inimii, pericardită (inflamație a membranei care învelește inima), inflamație și degenerarea țesutului muscular și a nervilor periferici, probleme cu rinichii,
- sarcoidoză (o boală caracterizată prin febră persistentă, scădere în greutate, durere și inflamație a articulațiilor, leziuni la nivelul pielii și ganglionilor umflați).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

- anemie aplastică, accident vascular cerebral (evenimente vasculare cerebrale), necroliză epidermică toxică/sindrom Stevens Johnson/eritem multiform (o serie de erupții pe piele cu diferite grade de severitate incluzând deces, care se poate asocia cu prezența de afte la nivelul gurii, nasului, ochilor și altor mucoase și descuamarea zonei afectate a pielii).
- pierderea stării de conștiență - apărut foarte rar în cazul utilizării de alfa interferoni, în majoritatea cazurilor la pacienți varstnici tratați cu doze mari.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- aplazie eritrocitară pură (o afecțiune în care organismul nu mai produce sau produce foarte puțin globule roșii). Aceasta determină anemie severă, simptome care includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.
- paralizie a feței (slăbiciune și pierderea unilaterală a tonusului feței), reacții alergice severe cum sunt angioedem (o afecțiune alergică a pielii caracterizată prin zone de tumefacție circumscrișă a pielii și a straturilor de sub piele, a mucoaselor și uneori a organelor interne), manie (entuziasm excesiv sau nemotivat), revărsat pericardic (acumulare de lichid între pericard (membrana care învelește inima) și inimă), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării), schimbarea culorii limbii.
- gânduri de vătămare a altor persoane.
- fibroză pulmonară (cicatrizarea plămânilor).
- hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu ViraferonPeg.

- reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHC/VHB (reapariția hepatitei B).

Dacă sunteți **adult cu infecție asociată VHC/HIV și urmați tratament cu TARAI**, adăugarea acestui medicament și a ribavirinei vă poate crește riscul de acidoză lactică, insuficiență hepatică și dezvoltare a unor anomalii la nivelul sângelui (scăderea numărului de globule roșii care transportă oxigenul, a anumitor globule albe care luptă împotriva infecțiilor și a celulelor care coagulează sângele numite trombocite).

Următoarele reacții adverse suplimentare (care nu au fost prezentate mai sus) au apărut în urma utilizării asocierii acestui medicament și a ribavirinei capsule (la adulți) în cazul pacienților cu infecție asociată VHC/HIV tratați cu TARAI:

- candidoză orală (afte),
- metabolizarea deficitară a grăsimilor,
- scăderea numărului de limfocite CD4,
- scăderea poftei de mâncare,
- dureri de spate,
- hepatită,
- dureri la nivelul membrelor,
- și diverse modificări ale analizelor de laborator ale sângelui.

Reacții adverse la copii și adolescenți

Următoarele reacții adverse au apărut **la copii și adolescenți**:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- pierdere a poftei de mâncare, amețeli, dureri de cap, vărsături, greață, dureri de stomac,
- cădere a părului, uscăciune a pielii, dureri ale mușchilor și articulațiilor, înroșire la locul injectiei,
- iritabilitate, oboseală, stare de rău, durere, tremurături, febră, simptome asemănătoare gripei, slăbiciune, scădere a ratei de creștere (comparativ cu înălțimea și greutatea corespunzătoare vârstei),
- scădere a numărului globulelor roșii din sânge care poate determina oboseală, scurtare a respirației, amețeli.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții fungice, răceală, vezicule (herpes simplex), faringită (durere în gât), sinuzită, infecții ale urechii, tuse, senzație de frig, durere la nivelul ochilor,
- scădere a numărului celulelor care realizează coagularea sângelui, numite trombocite, care determină apariția cu ușurință a vânătăilor și sângerărilor spontane, umflare a ganglionilor (umflare a nodulilor limfatici), rezultate anormale ale testelor de sânge pentru tiroidă, scăderea activității glandei tiroide, care poate determina oboseală, depresie, creșterea sensibilității la frig și alte simptome,
- dorința și tentativă de autovătămare, comportament agresiv, agitație, mânie, modificări ale dispoziției, nervozitate sau neliniște, depresie, teamă fără motiv, probleme la adormire sau de menținere a somnului, instabilitate emoțională, somn dificil, somnolență, tulburări ale atenției,
- modificări ale gustului, diaree, disconfort la nivelul stomacului, durere la nivelul gurii,
- leșin, palpitații (perceperea bătăilor inimii), frecvență cardiacă crescută, înroșirea trecătoare a feței, sângerare la nivelul nasului,
- leziuni la nivelul gurii, exfoliere a buzelor și ulceratii în colțul gurii, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, mâncărime, eczeme (inflamație, roșeață, mâncărime și uscăciune a pielii posibil însoțite de leziuni zemuinde), acnee,
- dureri de spate, dureri ale oaselor și mușchilor, dureri la nivelul membrelor, uscăciune, durere, erupție trecătoare pe piele, iritație sau mâncărime la locul injectării.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- urinare dificilă sau dureroasă, urinare frecventă, prezența în exces a proteinelor în urină, menstruație dureroasă,

- mâncărime la nivelul zonei anale (oxiuri sau ascarizi), inflamație a mucoasei stomacului și intestinului, inflamație a gingiilor, ficat mărit,
- comportament anormal, tulburări emoționale, frică, coșmaruri, tremurături, scăderea sensibilității tactile, senzație de amorțeală sau furnicăături, durere care iradiază de-a lungul traseului unui sau mai multor nervi, somnolență,
- sângerări la nivelul mucoasei care acoperă suprafața internă a pleoapelor, mâncărime la nivelul ochilor, durere oculară, vedere încețoșată, intoleranță la lumină,
- hipotensiune arterială, paloare, disconfort nazal, secreții nazale abundente, respirație șuierătoare, dificultăți la respirație, disconfort sau durere în piept,
- roșeață, inflamație, durere la nivelul pielii, vezicule (herpes zoster), piele sensibilă la lumina solară, erupție pe piele cu leziuni punctiforme proeminente, modificări de culoare ale pielii, exfoliere a pielii, fasciculații musculare, contracții musculare, durere la nivelul feței, vânătași.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Atenționare pentru pacienții adulți la care s-a prescris terapia asociată dintr-un acest medicament, boceprevir și ribavirină: Vă rugăm să citiți pct. „Reacții adverse posibile” în aceste prospecte.

5. Cum se păstrează ViraferonPeg

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, după EXP.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Soluția reconstituită (soluția preparată de dumneavoastră prin adăugarea de apă pentru preparate injectabile peste pulberea ViraferonPeg în stiloul injector (pen) preumplut) trebuie utilizată imediat sau în decurs de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C - 8°C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare ale pulberii, care trebuie să fie albă. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră. A nu se utiliza dacă prezintă modificări de culoare sau particule în suspensie. După administrarea dozei, aruncați stiloul injector (pen) preumplut ViraferonPeg (CLEARCLICK) și orice soluție neutilizată conținută în acesta.

Nu aruncați acest medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

6.1. Ce conține ViraferonPeg

- Substanța activă este peginterferon alfa-2b.

ViraferonPeg 50 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 50 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 50 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

ViraferonPeg 80 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 80 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 80 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

ViraferonPeg 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 100 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 100 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

ViraferonPeg 120 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 120 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 120 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

ViraferonPeg 150 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 150 micrograme de peginterferon alfa-2b măsurat pe proteină ca bază.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 150 micrograme/0,5 ml de soluție când este reconstituită conform instrucțiunilor.

- Celelalte componente sunt:

Pulbere: fosfat disodic, anhidru, dihidrogen fosfat de sodiu dihidrat, zahăr și polisorbit 80;

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Cum arată ViraferonPeg și conținutul ambalajului

Acest medicament este o pulbere și solvent (lichid) pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (CLEARCLICK).

Pulberea albă și solventul incolor și incolor sunt conținute într-un cartuș din sticlă compus din 2 compartimente asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură administrare.

ViraferonPeg este disponibil în mai multe mărimi de ambalaj:

- 1 stilou injector (pen) preumplut cu pulbere și solvent pentru soluție injectabilă,
1 ac pentru injecție ("Push-On Needle"),
2 tampoane dezinfectante;
- 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu pulbere și solvent pentru soluție injectabilă,
4 ace pentru injecție ("Push-On Needle"),
8 tampoane dezinfectante;
- 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu pulbere și solvent pentru soluție injectabilă,
12 ace pentru injecție ("Push-On Needle"),
24 tampoane dezinfectante.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem
Olanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 2000
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 540238
medicinsinfo@merck.com

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în L1/AA1/A

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXĂ LA PROSPECT

Cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut ViraferonPeg

Următoarele instrucțiuni vă explică cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut pentru a vă injecta singur. Vă rugăm să citiți cu atenție toate instrucțiunile și urmați-le pas cu pas. Profesionistul dumneavoastră în domeniul sănătății vă va arăta cum să vă injectați. Nu încercați să vă faceți singur injecția decât dacă sunteți sigur că ați înțeles cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut. Fiecare stilou injector (pen) preumplut este destinat unei singure utilizări.

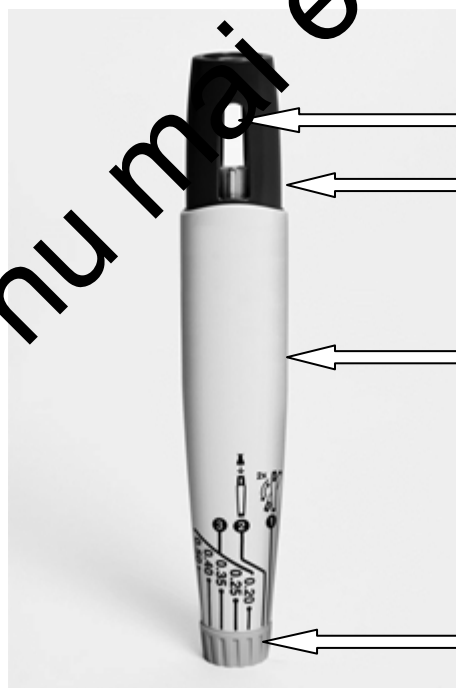
Pregătire:

- Găsiți o suprafață de lucru netedă, curată și bine luminată și nealunecoasă, cum ar fi o masă.
- Scoateți ViraferonPeg stilou injector (pen) preumplut din frigider. Verificați data de expirare înscrisă pe cutie după EXP pentru a vă asigura că nu este depășită data de expirare.
- Scoateți ViraferonPeg stilou injector (pen) preumplut din cutie.
- Așezați stiloul injector (pen) preumplut pe o suprafață netedă și curată și lăsați să ajungă la temperatura camerei (dar nu mai mult de 25°C). Aceasta poate dura până la 20 de minute.
- Spălați-vă bine mâinile cu săpun și apă caldă. Păstrați curate zona de lucru, mâinile și locul unde veți face injecția, pentru a micșora riscul de infecție.

Veți avea nevoie de următoarele produse care se găsesc în cutie:

- un stilou injector (pen) preumplut (CLEARCLICK)
- un ac ("Push-On Needle")
- două tamponuri cu alcool

"Push-On Needle"



Fereastră

Protecție ac

Corpul
dispozitivului

Buton de
dozare

1. Pregătirea

Țineți stiloul injector (pen) preumplut în poziție verticală cu butonul de dozare în jos. Rotiți butonul de dozare până la cifra 1 (vezi Figura 1). Puteți auzi un "click".



Figura 1

- NU AGITAȚI PENTRU A PREPARA. Răsturnați ușor stiloul injector (pen) de două ori pentru preparare (vezi Figura 2).



Figura 2

- Uitați-vă prin fereastră. Soluția trebuie să fie clară și incoloră înainte de utilizare. Este normal să fie prezente câteva bule. Nu utilizați dacă este decolorată sau dacă sunt prezente particule.

2. Atașați acul

- Rotiți butonul de dozare până la cifra 2 (vezi Figura 3). Puteți auzi un "click".



Figura 3

Ștergeți capătul stiloului injector (pen) preumplut la care veți atașa acul cu un tampon cu alcool (vezi Figura 4).



Figura 4

- Înlăturați hârtia galbenă a capacului acului înainte de atașa acul ("Push-On Needle") la stiloul injector (pen) preumplut (vezi Figura 5).



Figura 5

- Țineți stiloul injector (pen) preumplut în poziție verticală și apăsați ferm acul în jos (vezi Figura 6). Puteți auzi un sunet ușor când apăsați pe ac.

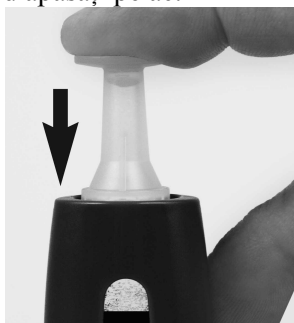


Figura 6

- Îndepărtați capul acului. E posibil să vedeți câteva picături de lichid care se preling din ac (vezi Figura 7). Acest lucru este normal.

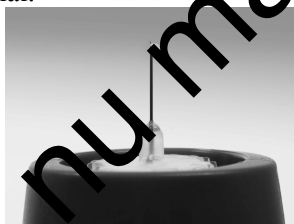


Figura 7

3. Alegerea dozei

- Rotiți butonul de dozare până la **doza prescrisă** (vezi Figura 8). Este posibil să auziți click-uri în timp ce rotiți butonul.
Notă: Protecția acului se va ridica automat în timp ce rotiți butonul (vezi Figura 9). Puteți roti în sus sau în jos către orice doză înainte de injectare.



Figure 8

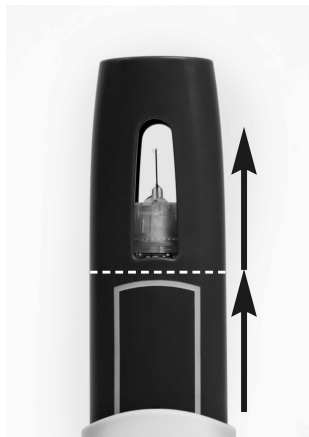


Figura 9

Acum sunteți gata să vă injectați

- Alegeți locul injectiei în zona stomacului (abdomen) sau coapsă. Evitați zona de lângă ombilic (buric) sau linia taliei. Dacă sunteți foarte slab, trebuie să folosiți pentru injectare doar coapsa. Trebuie să folosiți alt loc de fiecare dată când vă injectați. Nu injectați ViraferonPeg într-o zonă unde pielea este iritată, roșie, învinețită, infectată sau are cicatrice, vergeturi sau umflături.
- Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool nou. Așteptați ca zona să se usuce.
- Prindeți între degete o porțiune de piele pe care ați curățat-o pentru injectare.
- Apăsăți stiloul injector (pen) preumplut pe piele ca în Figura 10. Protecția va glisa automat înapoi pentru a permite acului injectarea medicamentului.
- **Apăsăți stiloul injector (pen) preumplut pe piele pentru 15 secunde.** Notă: stiloul injector preumplut (pen) va emite un click până la 10 secunde – în funcție de doza dumneavoastră. 5 secunde suplimentare asigură eliberarea dozei complete.
Notă: După îndepărtarea stiloului injector (pen) preumplut de pe piele, protecția acului se va bloca.



Figura 10: Injectarea în coapsă

Eliminarea materialelor pentru injectare

Stiloul injector (pen) preumplut, acul și toate materialele pentru injectare sunt destinate unei singure utilizări și trebuie aruncate după injectare. Aruncați stiloul injector (pen) preumplut folosit într-un recipient închis. Cereți profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății sau farmacistului un recipient adecvat.