

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 1 milión IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 1 milión IU interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA.

Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml 1 milión IU interferónu alfa-2b.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok bielej až krémovej farby.

Číre a bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúšaniach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba

postupuje, ukončíte liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\,\text{MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\,\text{kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresivami, okrem prípadu vysadenia krátkodobu podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatítidou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletné očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospelých s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Ide o granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm by sa mala antivírusová liečba vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom boli hlásené prípady Vogt-Koyanagi-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

U pacientov, ktorí pravidelne/opakovane dostávajú albumín z ľudskej plazmy, sa musí zvážiť primerané očkovanie (hepatitída A a B).

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, spojených s používaním liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, testovanie jednotlivých odberov a poolovaných plaziem na špecifické markery infekcie a zaradenie efektívnych krokov do výroby na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Aj napriek tomu, keď sa podávajú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, nemožno úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Toto platí aj pre neznáme alebo objavujúce sa vírusy a iné patogény.

Nie sú hlásenia o prenose vírusov albumínom, vyrobeným stanovenými postupmi v súlade so špecifikáciami Európskeho liekopisu.

Dôrazne sa odporúča, aby sa vždy, keď sa pacientovi podáva Viraferon, zaznamenal názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo spojenie pacienta s podanou šaržou lieku.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejaví príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktoacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtyždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému [§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyreoidizmus [§] , hypertyreoidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté:	Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita

Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papiloeдем, strata zrakovéj ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vátovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]
Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischémia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischémia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevoľnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žľazových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie

Časté:	Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť
Časté:	Artritída
Veľmi zriedkavé:	Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy	
Časté:	Zvýšená frekvencia močenia
Veľmi zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm
Časté:	Bolesť v mieste podania injekcie
Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

[§] Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalickej fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Čo sa týka bezpečnosti s ohľadom na prenosné mikroorganizmy, pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaníach na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď

existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému [§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	

Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Ženy: amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy Muži: bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazuje, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidita a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného

interferónu s ribavirínom (častosť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasné podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častosť odpovede. Zvýšená častosť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/198-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/198-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4 Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnom a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Počas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobený

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20 x 10⁶ IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100 x 10⁶ IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonali sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín
Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Roztok ľudského albumínu

Rozpúšťadlo: voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii: Odporúča sa okamžité použitie. Bola však preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 24 hodín pri teplote 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely prepravy a/alebo pre uľahčenie ambulantného použitia, možno, v rámci času použiteľnosti, nerekonštituovaný liek uchovávať pri teplote až do 25 °C až štyri týždne pred použitím. Ak sa liek nerekonštituuje v priebehu týchto štyroch týždňov, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

24 mg prášku (zodpovedajúceho 1 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
a 1 ml vody na injekciu v ampulke (sklo typu I)
s 1 injekčnou striekačkou, 2 injekčnými ihlami a 1 čistiacim tampónom.

Balenie po 1.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Rekonštitúcia Viraferonu, prášok na injekčný roztok, na parenterálne podanie: Viraferon sa dodáva ako prášok v sile 1 milión IU/ml na jedno použitie. Liekovky sa musia rekonštituovať 1 ml vody na injekciu. Rekonštituované roztoky sú izotonické na parenterálne použitie.

Počas rekonštitúcie sa majú dodržiavať náležité bezpečnostné opatrenia, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii (pozri písomnú informáciu pre používateľov).

Použite sterilnú injekčnú striekačku a injekčnú ihlu a vstreknite 1 ml vody na injekciu do liekovky s Viraferonom. Jemne miešajte, aby ste uľahčili úplné rozpustenie prášku. Sterilnou injekčnou striekačkou sa potom môže nasat' príslušná dávka a táto injikovať.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch aj rekonštituovaný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné čiastočky alebo či nemá zmenenú farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000
Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 3 milióny IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 3 milióny IU interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA.

Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml 3 milióny IU interferónu alfa-2b.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok bielej až krémovej farby.

Číre a bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúškaniach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom

upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončíte liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopénie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresivami, okrem prípadu vysadenia krátkodobu podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletné očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospelých s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Ide o granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm by sa mala antivírusová liečba vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečenými interferónom boli hlásené prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

U pacientov, ktorí pravidelne/opakovane dostávajú albumín z ľudskej plazmy, sa musí zvážiť primerané očkovanie (hepatitída A a B).

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, spojených s používaním liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, testovanie jednotlivých odberov a poolovaných plaziem na špecifické markery infekcie a zaradenie efektívnych krokov do výroby na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Aj napriek tomu, keď sa podávajú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, nemožno úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Toto platí aj pre neznáme alebo objavujúce sa vírusy a iné patogény.

Nie sú hlásenia o prenose vírusov albumínom, vyrobeným stanovenými postupmi v súlade so špecifikáciami Európskeho liekopisu.

Dôrazne sa odporúča, aby sa vždy, keď sa pacientovi podáva Viraferon, zaznamenal názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo spojenie pacienta s podanou šaržou lieku.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejavia príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktoacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C, boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému [§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyreoidizmus [§] , hypertyreoidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté:	Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita

Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé:	Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií
Neznáme:	Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papiloeedém, strata zrakovej ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]
Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischémia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischémia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevôľnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žľazových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie

Časté:	Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť
Časté:	Artritída
Veľmi zriedkavé:	Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy	
Časté:	Zvýšená frekvencia močenia
Veľmi zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm
Časté:	Bolesť v mieste podania injekcie
Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

[§] Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Čo sa týka bezpečnosti s ohľadom na prenosné mikroorganizmy, pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaníach na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles

percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna

	kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasnú klinickú skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidita a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného

interferónu s ribavirínom (častosť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasné podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častosť odpovede. Zvýšená častosť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/198-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/198-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4 Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnym a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Počas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobený

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druhovo špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20 x 10⁶ IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100 x 10⁶ IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonali sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín
Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Roztok ľudského albumínu

Rozpúšťadlo: voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii: Odporúča sa je okamžité použitie. Bola však preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 24 hodín pri teplote 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely prepravy a/alebo pre uľahčenie ambulantného použitia, možno, v rámci času použiteľnosti, nerekonštituovaný liek uchovávať pri teplote až do 25 °C až štyri týždne pred použitím. Ak sa liek nerekonštituuje v priebehu týchto štyroch týždňov, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

24 mg prášku (zodpovedajúceho 3 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
a 1 ml vody na injekciu v ampulke (sklo typu I)
s 1 injekčnou striekačkou, 2 injekčnými ihlami a 1 čistiacim tampónom.
Balenie po 1.

alebo

24 mg prášku (zodpovedajúceho 3 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
a 1 ml vody na injekciu v ampulke (sklo typu I).
Balenie po 6.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Rekonštitúcia Viraferonu, prášok na injekčný roztok, na parenterálne podanie: Viraferon sa dodáva ako prášok v sile 3 milióny IU/ml na jedno použitie. Liekovky sa musia rekonštituovať 1 ml na injekciu. Rekonštituované roztoky sú izotonické na parenterálne použitie.

Počas rekonštitúcie sa majú dodržiavať náležité bezpečnostné opatrenia, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii (pozri písomnú informáciu pre používateľov).

Použite sterilnú injekčnú striekačku a injekčnú ihlu a vstreknite 1 ml vody na injekciu do liekovky s Viraferonom. Jemne miešajte, aby ste uľahčili úplné rozpustenie prášku. Sterilnou injekčnou striekačkou sa potom môže nasť príslušná dávka a táto injikovať.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch aj rekonštituovaný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Po nabrátí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000
Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 5 miliónov IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 5 miliónov IU interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA.

Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml 5 miliónov IU interferónu alfa-2b.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok bielej až krémovej farby.

Číre a bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúšaníach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba

postupuje, ukončíte liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\,\text{MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\,\text{kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresivami, okrem prípadu vysadenia krátkodobu podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatítidou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletné očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospelých s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Ide o granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm by sa mala antivírusová liečba vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom boli hlásené prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

U pacientov, ktorí pravidelne/opakovane dostávajú albumín z ľudskej plazmy, sa musí zvážiť primerané očkovanie (hepatitída A a B).

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, spojených s používaním liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, testovanie jednotlivých odberov a poolovaných plaziem na špecifické markery infekcie a zaradenie efektívnych krokov do výroby na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Aj napriek tomu, keď sa podávajú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, nemožno úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Toto platí aj pre neznáme alebo objavujúce sa vírusy a iné patogény.

Nie sú hlásenia o prenose vírusov albumínom, vyrobeným stanovenými postupmi v súlade so špecifikáciami Európskeho liekopisu.

Dôrazne sa odporúča, aby sa vždy, keď sa pacientovi podáva Viraferon, zaznamenal názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo spojenie pacienta s podanou šaržou lieku.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejavia príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky prítomné abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktoacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtyždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznáňte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C, boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému [§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyreoidizmus [§] , hypertyreoidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté:	Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita

Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé:	Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií
Neznáme:	Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papiloeedém, strata zrakovej ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]
Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischémia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischémia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevôľnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žľových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie

Časté:	Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť
Časté:	Artritída
Veľmi zriedkavé:	Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy	
Časté:	Zvýšená frekvencia močenia
Veľmi zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm
Časté:	Bolesť v mieste podania injekcie
Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

[§] Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalickej fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Čo sa týka bezpečnosti s ohľadom na prenosné mikroorganizmy, pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaníach na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď

existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému [§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	

Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu *E. coli*, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasnne klinické skúsenosti u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť

preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častota pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasné podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častotu odpovede. Zvýšená častota odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/I98-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4 Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferénom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
Štúdia 1¹				Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	hodnota p ^b

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

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospelávajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospelávajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň

Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Počas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobený

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄ (IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titry sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie

20 x 10⁶ IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100 x 10⁶ IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebeto).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín
Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Roztok ľudského albumínu

Rozpúšťadlo: voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii: Odporúčené je okamžité použitie. Bola však preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 24 hodín pri teplote 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely prepravy a/alebo pre uľahčenie ambulantného použitia, možno, v rámci času použiteľnosti, nerekonštituovaný liek uchovávať pri teplote až do 25 °C až štyri týždne pred použitím. Ak sa liek nerekonštituuje v priebehu týchto štyroch týždňov, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

24 mg prášku (zodpovedajúceho 5 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
a 1 ml vody na injekciu v ampulke (sklo typu I)
s 1 injekčnou striekačkou, 2 injekčnými ihlami a 1 čistiacim tampónom.
Balenie po 1.

alebo

24 mg prášku (zodpovedajúceho 5 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
a 1 ml vody na injekciu v ampulke (sklo typu I).
Balenie po 6.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Rekonštitúcia Viraferonu, prášok na injekčný roztok, na parenterálne podanie: Viraferon sa dodáva ako prášok v sile 5 miliónov IU/ml na jedno použitie. Liekovky sa musia rekonštituovať 1 ml na injekciu. Rekonštituované roztoky sú izotonické na parenterálne použitie.

Počas rekonštitúcie sa majú dodržiavať náležité bezpečnostné opatrenia, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii (pozri písomnú informáciu pre používateľov).

Použite sterilnú injekčnú striekačku a injekčnú ihlu a vstreknite 1 ml vody na injekciu do liekovky s Viraferonom. Jemne miešajte, aby ste uľahčili úplné rozpustenie prášku. Sterilnou injekčnou striekačkou sa potom môže nasť príslušná dávka a táto injikovať.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch aj rekonštituovaný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Po nabrátí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 10 miliónov IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 miliónov IU interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA.

Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml 10 miliónov IU interferónu alfa-2b.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok bielej až krémovej farby.

Číre a bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúšaníach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba

postupuje, ukončíte liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\,\text{MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\,\text{kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresivami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletné očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Ide o granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm by sa mala antivírusová liečba vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečenými interferónom boli hlásené prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

U pacientov, ktorí pravidelne/opakovane dostávajú albumín z ľudskej plazmy, sa musí zvážiť primerané očkovanie (hepatitída A a B).

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, spojených s používaním liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, testovanie jednotlivých odberov a poolovaných plaziem na špecifické markery infekcie a zaradenie efektívnych krokov do výroby na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Aj napriek tomu, keď sa podávajú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, nemožno úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Toto platí aj pre neznáme alebo objavujúce sa vírusy a iné patogény.

Nie sú hlásenia o prenose vírusov albumínom, vyrobeným stanovenými postupmi v súlade so špecifikáciami Európskeho liekopisu.

Dôrazne sa odporúča, aby sa vždy, keď sa pacientovi podáva Viraferon, zaznamenal názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo spojenie pacienta s podanou šaržou lieku.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejavia príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktoacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C, boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia§
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému § Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia§
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyreoidizmus§, hypertyreoidizmus§ Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia§, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia § Veľmi časté:	Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita

Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé:	Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií
Neznáme:	Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papiloeдем, strata zrakovéj ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]
Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischémia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischémia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevôľnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žľových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie

Časté:	Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť
Časté:	Artritída
Veľmi zriedkavé:	Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy	
Časté:	Zvýšená frekvencia močenia
Veľmi zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm
Časté:	Bolesť v mieste podania injekcie
Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

[§] Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalickej fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAP.

Čo sa týka bezpečnosti s ohľadom na prenosné mikroorganizmy, pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaníach na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď

existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému [§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	

Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu *E. coli*, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasnne klinické skúsenosti u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidita a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť

preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá časť pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (časť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasné podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú časť odpovede. Zvýšená časť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/I98-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4 Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/ týždeň) + ribavirín (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všetci	27 % (56/205)	20 %	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

		(41/205)				
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópii/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*

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

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Počas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobený

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄ (IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20 x 10⁶ IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100 x 10⁶ IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín
Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Roztok ľudského albumínu

Rozpúšťadlo: voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii: Odporúča sa je okamžité použitie. Bola však preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 24 hodín pri teplote 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely prepravy a/alebo pre uľahčenie ambulantného použitia, možno, v rámci času použiteľnosti, nerekonštituovaný liek uchovávať pri teplote až do 25 °C až štyri týždne pred použitím. Ak sa liek nerekonštituuje v priebehu týchto štyroch týždňov, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

24 mg prášku (zodpovedajúceho 10 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
a 1 ml vody na injekciu v ampulke (sklo typu I)

s 1 injekčnou striekačkou, 2 injekčnými ihlami a 1 čistiacim tampónom.
Balenie po 1 a 10.

alebo

24 mg prášku (zodpovedajúceho 10 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
a 1 ml vody na injekciu v ampulke (sklo typu I).

Balenie po 6.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Rekonštitúcia Viraferonu, prášok na injekčný roztok, na parenterálne podanie: Viraferon sa dodáva ako prášok v sile 10 miliónov IU/ml na jedno použitie. Liekovky sa musia rekonštituovať 1 ml na injekciu. Rekonštituované roztoky sú izotonické na parenterálne použitie.

Počas rekonštitúcie sa majú dodržiavať náležité bezpečnostné opatrenia, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii (pozri písomnú informáciu pre používateľov).

Použite sterilnú injekčnú striekačku a injekčnú ihlu a vstreknite 1 ml vody na injekciu do liekovky s Viraferonom. Jemne miešajte, aby ste uľahčili úplné rozpustenie prášku. Sterilnou injekčnou striekačkou sa potom môže nasť príslušná dávka a táto injikovať.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch aj rekonštituovaný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000
Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 3 milióny IU/0,5 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka Viraferon injekčný roztok, jednodávková injekčná liekovka, obsahuje 3 milióny IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 0,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatítidou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatítidou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatítidu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúškaniach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončite liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu,

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o

primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelých so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo

pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejaví príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b

a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie. Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov prídanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas

súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytoým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C, boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému[§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho- Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyroidizmus [§] , hypertyroidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokaliémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischemia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papilodém, strata zrakového ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]

Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischemia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischemia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť Artritída Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté: Veľmi zriedkavé:	Zvýšená frekvencia močenia Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm Bolesť v mieste podania injekcie

Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

§ Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaní na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných	

novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopenia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasnú klinickú skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častota pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasnú podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častotu odpovede. Zvýšená častota odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi

Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdii C/I98-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 μ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 μ g /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4 Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU	hodnota p ^a	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU	hodnota p ^b

	alfa-2b (1,5 µg/kg/ týždeň) + ribavirín (800 mg)	TIW) + ribavirín (800 mg)		alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	TIW) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu. Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vreholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobný

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakrezol
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky.

Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 3 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).
Balenie po 1.

alebo

0,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 3 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
s 1 injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom.

Balenie po 1, 6 alebo 12.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Viraferon injekčný roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte Viraferon, injekčný roztok, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 5 miliónov IU/0,5 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka Viraferon injekčný roztok, jednodávková injekčná liekovka, obsahuje 5 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 0,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatítidou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatítidou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatítidu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúšaníach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončite liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o

primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelých so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo

pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončite liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejavia príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b

a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie. Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov prídanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas

súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytoým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému[§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho- Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyroidizmus [§] , hypertyroidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokaliémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Depresia, insomnie, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papilodém, strata zrakového ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]

Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischémia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischémia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť Artritída Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté: Veľmi zriedkavé:	Zvýšená frekvencia močenia Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm Bolesť v mieste podania injekcie

Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

§ Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaníach na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory	

vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopenia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasnú klinickú skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá časť pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (časť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasnú podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú časť odpovede. Zvýšená časť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi

Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdii C/I98-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 μ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 μ g /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4 Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU)	hodnota p ^b

	alfa-2b (1,5 µg/kg/ týždeň) + ribavirín (800 mg)	TIW) + ribavirín (800 mg)		alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	TIW) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu. Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vreholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobný

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druhovo špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakrezol
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky.

Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 5 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).
Balenie po 1.

alebo

0,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 5 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
s 1 injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom.

Balenie po 1, 6 alebo 12.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Viraferon injekčný roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte Viraferon, injekčný roztok, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 10 miliónov IU/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka Viraferon injekčný roztok, jednodávková injekčná liekovka, obsahuje 10 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 1 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatítidou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatítidou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatítidu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúškaniach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončite liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o

primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelých so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončite liečbu a nasad'te príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo

pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejaví príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b

a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie. Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov prídanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas

súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému[§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho- Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyroidizmus [§] , hypertyroidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokaliémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Depresia, insomnie, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papilodém, strata zrakového ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]

Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischemia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischemia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť Artritída Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté: Veľmi zriedkavé:	Zvýšená frekvencia močenia Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm Bolesť v mieste podania injekcie

Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

§ Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaní na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory	

vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopenia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasnú klinickú skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častota pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasnú podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častotu odpovede. Zvýšená častota odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi

Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdii C/I98-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 μ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 μ g /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4 Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU)	hodnota p ^b

	alfa-2b (1,5 µg/kg/ týždeň) + ribavirín (800 mg)	TIW) + ribavirín (800 mg)		alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	TIW) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu. Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vreholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobný

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakrezol
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky.

Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml roztoku (zodpovedajúceho 10 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).
Balenie po 1.

alebo

1 ml roztoku (zodpovedajúceho 10 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
s 1 injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom.

Balenie po 1, 6 alebo 12.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Viraferon injekčný roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte Viraferon, injekčný roztok, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 18 miliónov IU/3 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka Viraferon injekčný roztok, viacdávková injekčná liekovka, obsahuje 18 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 3 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatítidou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatítidou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatítidu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúškaniach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončite liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o

primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelých so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo

pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejavujú príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky prítomné abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b

a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie. Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov prídanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas

súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému[§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho- Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyroidizmus [§] , hypertyroidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokaliémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Depresia, insomnie, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischemia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papilodém, strata zrakového ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]

Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischemia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischemia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z d'asien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť Artritída Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté: Veľmi zriedkavé:	Zvýšená frekvencia močenia Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm Bolesť v mieste podania injekcie

Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

§ Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaní na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory	

vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopenia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasnú klinickú skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častota pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasnú podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častotu odpovede. Zvýšená častota odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi

Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdii C/I98-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 μ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 μ g /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4 Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU)	hodnota p ^b

	alfa-2b (1,5 µg/kg/ týždeň) + ribavirín (800 mg)	TIW) + ribavirín (800 mg)		alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	TIW) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu. Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vreholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobný

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakrezol
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení obalu: Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa môže liek, po prvom otvorení, uchovávať najdlhšie počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C. Iná doba a podmienky uchovávania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml roztoku (zodpovedajúceho 18 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).
Balenie po 1, 2 alebo 12.

alebo

3 ml roztoku (zodpovedajúceho 18 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
so 6 injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi.
Balenie po 1.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Viraferon injekčný roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte Viraferon, injekčný roztok, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka Viraferon injekčný roztok, viacdávková injekčná liekovka, obsahuje 25 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 2,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatítidou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatítidou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatítidu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúšaniach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončite liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

Viraferon sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o

primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelých so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo

pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejavujú príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospievajúcich

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b

a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie. Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov prídanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas

súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou C boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému[§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho- Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyroidizmus [§] , hypertyroidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokaliémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Depresia, insomnie, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papilodém, strata zrakového ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]

Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischemia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischemia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť Artritída Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté: Veľmi zriedkavé:	Zvýšená frekvencia močenia Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm Bolesť v mieste podania injekcie

Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

§ Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaní na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory	

vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopenia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasnú klinickú skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá časť pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (časť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasnú podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú časť odpovede. Zvýšená časť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi

Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdii C/I98-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 μ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 μ g /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4	Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV					
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU	hodnota p ^a	pegylovaný interferón	Viraferon (3 MIU	hodnota p ^b

	alfa-2b (1,5 µg/kg/ týždeň) + ribavirín (800 mg)	TIW) + ribavirín (800 mg)		alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	TIW) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu. Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vreholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobný

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakrezol
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení obalu: Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa môže liek, po prvom otvorení, uchovávať najdlhšie počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C. Iná doba a podmienky uchovávania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 25 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).
Balenie po 1, 2 alebo 12.

alebo

2,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 25 MIU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén)
so 6 injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi.
Balenie po 1.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Viraferon injekčný roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte Viraferon, injekčný roztok, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 18 miliónov IU injekčný roztok, viacdávkové pero

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden zásobník obsahuje 18 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 1,2 ml.

Jeden ml obsahuje 15 miliónov IU/ml interferónu alfa-2b.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 18 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 1,5 do 6 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 1,5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúškach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Lieky, balené vo viacdávkových obaloch, sa musia použiť len pre jedného, individuálneho pacienta.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončite liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopénie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončite liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b 3 MIU/m² sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehltať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na

samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné,

u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blány a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnot'te sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejaví príznaky nožnej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospelých

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospelí sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov prídanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtyždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatitídou C boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým

neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému [§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyreoidizmus [§] , hypertyroidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté: Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Depresia, insomnie, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému [§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho

	edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papiloidém, strata zrakovéj ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]
Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischemia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischemia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť Artritída Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté: Veľmi zriedkavé:	Zvýšená frekvencia močenia Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menoragia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	

Veľmi časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm
Časté:	Bolesť v mieste podania injekcie
Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

§ Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaní na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída

Časté:	Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopenia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému [§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žľazových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	

Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá časť pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (časť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasné podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častosť odpovede. Zvýšená častosť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/198-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 μ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 μ g /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4	Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s
------------------	---

ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má

starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobený

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický

výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatítidou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatítidou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakrezol
Polysorbát 80
Voda na injekciu q. s.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

15 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 27 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa môže liek, po prvom otvorení, uchovávať najdlhšie počas 27 dní pri teplote 2 °C až 8 °C. Iná doba a podmienky uchovávania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1,2 ml roztoku (zodpovedajúceho 18 MIU) v pere pozostávajúcom zo zásobníka (sklo typu I) uzatvoreného na jednom konci uzáverom (hliník) s tesnením (brómbutylová guma) a na druhom konci piestom (brómbutylová guma)
s 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi.
Balenie po 1, 2 alebo 8.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 18 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 1,5 do 6 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 1,5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Viraferon injekčný roztok, viacdávkové pero, sa injikuje podkožne po nasadení injekčnej ihly a nastavení predpísanej dávky.

Vyberte pero z chladničky asi 30 minút pred podaním dávky, aby roztok, ktorý si budete podávať, mohol dosiahnuť izbovú teplotu (nie viac ako 25 °C).

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Každé pero je určené na maximálne štvortýždňové používanie a potom sa musí vyhodiť. Na podanie každej dávky sa musí použiť nová injekčná ihla. Po každom použití sa musí injekčná ihla bezpečne vyhodiť a pero sa musí bezodkladne uložiť späť do chladničky. Na pokrytie prípadov, že sa vrátenie pera do chladničky náhodou oneskorí, je povolené vystaviť ho, celkove najviac 48 hodín (dva dni) počas štvortýždňového používania, teplote 25 °C. Na podanie najmenších nastaviteľných dávok Viraferonu sa dodáva dostatočný počet ihlami a tampónov. Pacienta treba poučiť, že akékoľvek ihly a tampóny navyše, ktoré zostanú po podaní poslednej dávky z pera, sa musia náležite a bezpečne odhodiť.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte Viraferon, injekčný roztok, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/128/029

EU/1/99/128/030

EU/1/99/128/031

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 30 miliónov IU injekčný roztok, viacdávkové pero

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden zásobník obsahuje 30 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 1,2 ml.

Jeden ml obsahuje 25 miliónov IU/ml interferónu alfa-2b.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 30 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 2,5 do 10 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 2,5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúšaníach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Lieky, balené vo viacdávkových obaloch, sa musia použiť len pre jedného, individuálneho pacienta.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončite liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopénie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončite liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b 3 MIU/m² sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehltať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na

samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné,

u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blány a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnot'te sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejaví príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospelých

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospelí sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktoacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtyždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatitídou C boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým

neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému[§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyreoidizmus [§] , hypertyroidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho

	edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papilodém, strata zrakovéj ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]
Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischémia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischémia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť Artritída Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté: Veľmi zriedkavé:	Zvýšená frekvencia močenia Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	

Veľmi časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm
Časté:	Bolesť v mieste podania injekcie
Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

[§] Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAP.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaní na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	

Veľmi časté: Časté:	Vírusová infekcia, faryngitída Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému [§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žľových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového	

tkaniva Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá časť pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (časť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasné podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častosť odpovede. Zvýšená častosť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/198-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 μ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 μ g /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4	Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s
------------------	---

ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má

starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnym a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobený

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický

výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatítidou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatítidou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakrezol
Polysorbát 80
Voda na injekciu q. s.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

15 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 27 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa môže liek, po prvom otvorení, uchovávať najdlhšie počas 27 dní pri teplote 2 °C až 8 °C. Iná doba a podmienky uchovávania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1,2 ml roztoku (zodpovedajúceho 30 MIU) v pere pozostávajúcom zo zásobníka (sklo typu I) uzatvoreného na jednom konci uzáverom (hliník) s tesnením (brómbutylová guma) a na druhom konci piestom (brómbutylová guma) s 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi.
Balenie po 1, 2 alebo 8.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 30 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 2,5 do 10 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 2,5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Viraferon injekčný roztok, viacdávkové pero, sa injikuje podkožne po nasadení injekčnej ihly a nastavení predpísanej dávky.

Vyberte pero z chladničky asi 30 minút pred podaním dávky, aby roztok, ktorý si budete podávať, mohol dosiahnuť izbovú teplotu (nie viac ako 25 °C).

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Každé pero je určené na maximálne štvortýždňové používanie a potom sa musí vyhodiť. Na podanie každej dávky sa musí použiť nová injekčná ihla. Po každom použití sa musí injekčná ihla bezpečne vyhodiť a pero sa musí bezodkladne uložiť späť do chladničky. Na pokrytie prípadov, že sa vrátenie pera do chladničky náhodou oneskorí, je povolené vystaviť ho, celkove najviac 48 hodín (dva dni) počas štvortýždňového používania, teplote 25 °C. Na podanie najmenších nastaviteľných dávok Viraferonu sa dodáva dostatočný počet ihlami a tampónov. Pacienta treba poučiť, že akékoľvek ihly a tampóny navyše, ktoré zostanú po podaní poslednej dávky z pera, sa musia náležite a bezpečne odhodiť.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte Viraferon, injekčný roztok, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/128/032

EU/1/99/128/033

EU/1/99/128/034

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 60 miliónov IU injekčný roztok, viacdávkové pero

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden zásobník obsahuje 60 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 1,2 ml.

Jeden ml obsahuje 50 miliónov IU/ml interferónu alfa-2b.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 60 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 5 do 20 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B: Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť HBV-DNA a HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

Chronická hepatitída C:

Dospelí pacienti:

Viraferon je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu sérovú HCV-RNA alebo anti-HCV (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť Viraferon v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

Deti a dospievajúci:

Viraferon je určený na použitie, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a majú pozitívnu HCV-RNA v sére. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad, pričom treba vziať do úvahy znaky progresie ochorenia, ako sú zápal pečene a fibróza, ako aj prognostické faktory odpovede, genotyp HCV a vírusovú záťaž. Očakávaný prínos liečby musí prevažovať nad zisteniami o bezpečnosti pozorovanými v klinických skúškaniach u pediatrických účastníkov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Lieky, balené vo viacdávkových obaloch, sa musia použiť len pre jedného, individuálneho pacienta.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Ak sa v priebehu terapie Viraferonom pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávkovania vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončite liečbu Viraferonom. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

Chronická hepatitída B: Odporúčené dávkovanie je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), závažnej neutropénie ($< 750/\text{mm}^3$) alebo závažnej trombocytopénie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončite liečbu Viraferonom.

Chronická hepatitída C: Viraferon sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom

Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci: interferón alfa-2b 3 MIU/m² sa podáva subkutánne 3 krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami ribavirínu alebo perorálnym roztokom, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávkovania pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia $< 47\text{ kg}$ alebo nie sú schopní prehltať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku s ribavirínom perorálnym roztokom).

Pacienti s recidívou (dospelí):

Viraferon sa podáva v kombinácii s ribavirínom.

Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

Dosiaľ neliečení pacienti:

Dospelí: Účinnosť Viraferonu sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Viraferon sa musí podávať samostatne predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

Viraferon v kombinácii s ribavirínom:

Na základe výsledkov z klinických štúdií, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení Viraferonom v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických štúdií pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

Samotný Viraferon:

Optimálne trvanie liečby samotným Viraferonom nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným Viraferonom aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

Deti a dospievajúci: Účinnosť a bezpečnosť Viraferonu v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí majú chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Virologická odpoveď sa definuje ako neprítomnosť detekovateľnej HCV-RNA v 12. týždni liečby. U týchto pacientov sa má liečba ukončiť.

Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

Virologické odpovede po 1 roku liečby a 6 mesiacoch následného sledovania boli 36 % pre genotyp 1 a 81 % pre genotyp 2/3/4.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, pomýšľanie na samovraždu alebo pokus o samovraždu.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má podávať interferón alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre všetkých pacientov:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS): U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, pomýšľanie na samovraždu a pokus o samovraždu, a to počas liečby Viraferonom, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Viraferonom v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým), zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch. Ak sa takéto symptómy objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na

samovraždu, odporúča sa liečbu Viraferon ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individuálnom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia. Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Počas liečby Viraferonom sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Stredne ťažké až závažné nežiaduce účinky si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania, alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby Viraferonom. Každý pacient, u ktorého počas liečby Viraferonom vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak znaky a symptómy progredujú.

Počas liečby Viraferonom alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

U pacientov liečených Viraferonom je treba udržiavať primeranú hydratáciu, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

Aj keď horúčka môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky.

Viraferon treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie symptómy, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby Viraferonom sťažuje na iné oftalmologické symptómy, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby Viraferonom sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby Viraferonom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné,

u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach Viraferonu vyskytli kŕče.

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu Viraferonom, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby Viraferonom. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy odporúča sa použiť Viraferon u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotilátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti so znakmi a príznakmi, ktoré odpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgovomiešne blány a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a zvážiť terapia kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Ukončíte liečbu Viraferonom u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompenzáciu pečene.

Chronická hepatitída C:

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ak sa má Viraferon podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C mali všetci pacienti pred zaradením do štúdie urobenú biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí pozrieť v aktuálnych liečebných postupoch.

Monoterapia: Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených Viraferonom abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s Viraferonom sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým Viraferon mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C Viraferonom vyhodnot'te sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou terapiou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby Viraferonom u pacienta prejaví príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe Viraferonom pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby Viraferonom nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Deti a dospievajúci, Sledovanie štítnej žľazy).

Špecifické doplnkové sledovanie detí a dospelých

Sledovanie štítnej žľazy: Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom sa vyvinulo zvýšenie hladiny TSH. U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby Viraferonom, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu Viraferonom možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospelí sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

Rast a vývin: Počas 1-ročného trvania liečby bol zistený pokles tempa lineárneho rastu (priemerný pokles percentilu o 9 %) a pokles tempa nárastu hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %). Počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe sa zaznamenal úplný obrat týchto trendov. Na základe predbežných údajov z dlhodobej následnej štúdie bol však u 12 (14 %) z 84 detí pokles tempa lineárneho rastu o > 15 percentilu, pričom u 5 (6 %) detí bol pokles percentilu o > 30, napriek tomu, že boli už viac ako 1 rok bez liečby. Navyše, výsledky predklinických štúdií juvenilnej toxicity ukázali malé, dávko- a závislé zníženie celkového rastu u čerstvo narodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu je pred začatím liečby u malých detí potrebné vyhodnotiť pomer rizika a prospechu kombinovaného použitia interferónu alfa-2b a ribavirínu. Lekárom sa odporúča sledovať rast detí, ktoré užívajú ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b. Nie sú údaje o dlhodobých účinkoch na rast a vývin a na pohlavné dozrievanie.

HCV/HIV ko-infekcia: U pacientov ko-infikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu anti-retrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktoacidózy. Ak sa pridáva Viraferon a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou terapiou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Ko-infikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov prídanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy:

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby Viraferonom musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať testy v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby Viraferonom narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe Viraferonom pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú znaky a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtyždňových intervaloch vyhodnocovať pečeňové testy: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

Vplyv na fertilitu: Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasne s Viraferonom treba opatrne podávať narkotiká, hypnotiká alebo liekov na upokojenie.

Interakcie medzi Viraferonom a inými liekmi neboli doteraz plne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní Viraferonu v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávkovanie.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení Viraferonom, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto symptómy boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

(Ak sa má podávať Viraferon v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.)

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Viraferon sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov. U žien, liečených humánnym leukocytovým interferónom, bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Viraferon možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby prerušiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Kombinovaná liečba s ribavirínom: Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientiek alebo partneriek pacientov, ktorí používajú Viraferon v kombinácii s ribavirínom. Ženy v plodnom veku a ich partneri musia obaja počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky musia obaja počas liečby a po dobu 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby Viraferonom objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa Viraferon má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúškach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m²/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m²/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami horúčka, únava, bolesť hlavy a myalgia. Horúčka a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatitídou C boli pacienti liečení liekom Viraferon samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto štúdiách dostávali Viraferon 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým

neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení Viraferonu samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Faryngitída*, vírusová infekcia* Bronchitída, sínusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída Pneumónia [§]
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Leukopénia Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia Aplastická anémia Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému [§] Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcia, anafylaxia [§]
Poruchy endokrinného systému Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypotyreoidizmus [§] , hypertyroidizmus [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Anorexia Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd Hyperglykémia, hypertriglyceridémia [§] , zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia [§] Veľmi časté: Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido Samovražedné úmysly Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií Zmena mentálneho stavu [§]
Poruchy nervového systému [§] Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, somnolencia, poruchy chuti Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatie, kóma [§]
Ochorenia oka Veľmi časté: Časté: Zriedkavé:	Zahmlené videnie Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka Sietnicové krvácanie [§] , retinopatie (vrátane makulárneho

	edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily [§] , neuritída očného nervu, papiloidém, strata zrakovéj ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) [§]
Ochorenia ucha a labyrintu Časté: Veľmi zriedkavé:	Závrat, tinitus Strata sluchu, porucha sluchu
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti Časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Palpitácia, tachykardia Kardiomyopatia Infarkt myokardu, srdcová ischémia Arytmia
Cievne poruchy Časté: Veľmi zriedkavé:	Hypertenzia Periférna ischémia, hypotenzia [§]
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Dyspnoe*, kašeľ* Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ Pľúcne infiltráty [§] , pneumonitída [§]
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé: Neznáme:	Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha [§]
Ochorenia pečene a žlčových ciest Časté: Veľmi zriedkavé:	Hepatomegália Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie Psoriáza (nová alebo zhoršená) [§] , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: Časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť Artritída Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté: Veľmi zriedkavé:	Zvýšená frekvencia močenia Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	

Veľmi časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, útlm
Časté:	Bolesť v mieste podania injekcie
Veľmi zriedkavé:	Nekróza v mieste injekcie, edém tváre
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Pokles telesnej hmotnosti

* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom Viraferone

[§] Pozri časť 4.4

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom Viraferone.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých jedincov s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci – Chronická hepatitída C

V klinických skúšaní na 118 deťoch alebo dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich udalostí v limitovanej študovanej pediatrickej populácii podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 %) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 %), pozorované počas liečby (pozri časť 4.4). Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, horúčka, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z pediatrických klinických štúdií. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas pediatrických klinických skúšaní Veľmi časté ($\geq 1/10$) - časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída

Časté:	Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nešpecifikované)
Ochorenia krvi a lymfatického systému Veľmi časté: Časté:	Anémia, neutropénia Trombocytopenia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému Veľmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté: Časté:	Anorexia Hypertriglyceridémia [§] , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy a ochorenia[§] Veľmi časté: Časté:	Depresia, emocionálna labilita, nespavosť Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Poruchy nervového systému[§] Veľmi časté: Časté:	Bolesť hlavy, závrat Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, spavosť
Ochorenia oka Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Cievne poruchy Časté:	Raynaudova choroba, návaly horúčavy, bledosť
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté:	Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté: Časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov
Ochorenia pečene a žľových ciest Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva Veľmi časté: Časté:	Alopécia, vyrážka Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, ochorenia kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	

Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močovej sústavy Časté:	Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania Veľmi časté: Časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, horúčka [§] , príznaky podobné chrípke [§] , útlm, podráždenosť Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste injekcie
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) [§]
Úrazy, otravy Časté:	Lacerácia kože

[§] Pozri časť 4.4

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, cytokíny a imunomodulátory, interferóny, interferón alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita Viraferonu sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá $2,6 \times 10^8$ IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupina malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. Viraferon bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

Chronická hepatitída B:

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazujú, že terapia môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m² 3 krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatitídou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

Chronická hepatitída C:

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častota pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospelí pacienti: Viraferon, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatitídou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť Viraferonu podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

Viraferon bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3 krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok Viraferonom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasné podávanie Viraferonu s ribavirínom zvýšilo účinnosť Viraferonu aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častosť odpovede. Zvýšená častosť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi Viraferon + ribavirín v porovnaní s monoterapiou Viraferonom je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej terapie liekmi Viraferon + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali Viraferon v kombinácii s ribavirínom a dostali ≥ 80 % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/198-580).

Tabuľka 3 Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi Viraferon + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom			
HCV genotyp	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Všetky genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 milióny kópií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 milióny kópií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne)

I/R Viraferon (3 milióny IU 3 krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

Pacienti s ko-infekciou HCV/HIV

U pacientov s ko-infekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí užívali Viraferon plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 μ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny užívajúcej Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli ko-infikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 μ g /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo Viraferon (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 4	Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní Viraferon v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s
------------------	---

ribavirínom u pacientov ko-infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/ týždeň) + ribavirín (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg)	hodnota p ^a	pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirín (800- 1200 mg) ^d	hodnota p ^b
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: jedinci < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a jedinci ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsom: Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou Viraferonom alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k Viraferonu zvýšilo až desaťnásobne účinnosť Viraferonu použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby:

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie ukončilo 462 pacientov a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevyklučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania na pediatrických pacientoch s chronickou hepatitídou C:

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detekovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. Miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má

starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

Tabuľka 5 Virologická odpoveď u predtým neliečených pediatrických pacientov	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 krát týždenne + ribavirín 15 mg/kg/deň
Celková odpoveď ¹ (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Počet (%) pacientov

1. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Viraferonu sa študovala na zdravých dobrovoľníkoch po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m² a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m² intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C_{max} sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Deti a dospievajúci: Farmakokinetické vlastnosti injekcií Viraferon a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 6**. Farmakokinetika Viraferonu a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 6 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre Viraferonu a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobený

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre Viraferon

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali Viraferon v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický

výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatítidou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli pravidelne spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatítidou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b až počas troch mesiacov neukázali žiadne známky toxicity na myšiach, potkanoch a králikoch. Denné dávkovanie 20×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100×10^6 IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m². Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m²). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenicity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie (ak sa Viraferon podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 4.4 a SPC lieku Rebetol).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan sodný bezvodý
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakrezol
Polysorbát 80
Voda na injekciu q. s.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

15 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 27 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa môže liek, po prvom otvorení, uchovávať najdlhšie počas 27 dní pri teplote 2 °C až 8 °C. Iná doba a podmienky uchovávania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1,2 ml roztoku (zodpovedajúceho 60 MIU) v pere pozostávajúcom zo zásobníka (sklo typu I) uzatvoreného na jednom konci uzáverom (hliník) s tesnením (brómbutylová guma) a na druhom konci piestom (brómbutylová guma) s 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi.
Balenie po 1, 2 alebo 8.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 60 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 5 do 20 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

Viraferon injekčný roztok, viacdávkové pero, sa injikuje podkožne po nasadení injekčnej ihly a nastavení predpísanej dávky.

Vyberte pero z chladničky asi 30 minút pred podaním dávky, aby roztok, ktorý si budete podávať, mohol dosiahnuť izbovú teplotu (nie viac ako 25 °C).

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov (pozri „Ako si sám podať Viraferon“).

Každé pero je určené na maximálne štvrtýždňové používanie a potom sa musí vyhodiť. Na podanie každej dávky sa musí použiť nová injekčná ihla. Po každom použití sa musí injekčná ihla bezpečne vyhodiť a pero sa musí bezodkladne uložiť späť do chladničky. Na pokrytie prípadov, že sa vrátenie pera do chladničky náhodou oneskorí, je povolené vystaviť ho, celkove najviac 48 hodín (dva dni) počas štvrtýždňového používania, teplote 25 °C. Na podanie najmenších nastaviteľných dávok Viraferonu sa dodáva dostatočný počet ihlami a tampónov. Pacienta treba poučiť, že akékoľvek ihly a tampóny navyše, ktoré zostanú po podaní poslednej dávky z pera, sa musia náležite a bezpečne odhodiť.

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte Viraferon, injekčný roztok, či neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/128/035

EU/1/99/128/036

EU/1/99/128/037

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 23. mája 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Írsko

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 1 milión IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 1 milión IU interferónu alfa-2b a, ak sa rozpustí podľa odporúčania, poskytne v každom ml 1 milión IU interferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: glycin, hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a roztok ľudského albumínu
Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 1 ml vody na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 milión IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po rekonštitúcii, použite rozpustený roztok ihneď alebo do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote (2°C - 8°C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok vyhodiť.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viraferon 1 MIU prášok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka štítok****1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA**

Viraferon 1 milión IU/ml prášok na injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 milión IU/ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatula

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 3 milióny IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 3 milióny IU interferónu alfa-2b a, ak sa rozpustí podľa odporúčania, poskytne v každom ml 3 milióny IU interferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: glycin, hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a roztok ľudského albumínu
Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 1 ml vody na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 milióny IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón
6 injekčných liekoviek s práškom a 6 ampuliek s rozpúšťadlom

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po rekonštitúcii, použite rozpustený roztok ihneď alebo do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote (2°C - 8°C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok vyhodiť.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/002 1 injekčná liekovka s práškom
EU/1/99/128/003 6 injekčných liekoviek s práškom

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viraferon 3 MIU prášok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnú liekovku

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 3 milióny IU/ml prášok na injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 milióny IU/ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 5 miliónov IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 5 miliónov IU interferónu alfa-2b a, ak sa rozpustí podľa odporúčania, poskytnete v každom ml 5 miliónov IU interferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: glycin, hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a roztok ľudského albumínu
Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 1 ml vody na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 miliónov IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón
6 injekčných liekoviek s práškom a 6 ampuliek s rozpúšťadlom

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po rekonštitúcii, použite rozpustený roztok ihneď alebo do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote (2°C - 8°C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok vyhodiť.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/004 1 injekčná liekovka s práškom

EU/1/99/128/005 6 injekčných liekoviek s práškom

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viraferon 5 MIU prášok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnú liekovku

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 5 miliónov IU/ml prášok na injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 miliónov IU/ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 10 miliónov IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 miliónov IU interferónu alfa-2b a, ak sa rozpustí podľa odporúčania, poskytne v každom ml 10 miliónov IU interferónu alfa-2b.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: glycin, hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a roztok ľudského albumínu
Jedna ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 1 ml vody na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 miliónov IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
1 injekčná liekovka s práškom, 1 ampulka s rozpúšťadlom, 1 injekčná striekačka, 2 injekčné ihly a 1 čistiaci tampón
6 injekčných liekoviek s práškom a 6 ampuliek s rozpúšťadlom
10 injekčných liekoviek s práškom, 10 ampuliek s rozpúšťadlom, 10 injekčných striekačiek,
20 injekčných ihli a 10 čistiacich tampónov

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po rekonštitúcii, použite rozpustený roztok ihneď alebo do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote (2°C - 8°C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok vyhodiť.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/006 1 injekčná liekovka s práškom
EU/1/99/128/007 6 injekčných liekoviek s práškom
EU/1/99/128/008 10 injekčných liekoviek s práškom

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Viraferon 10 MIU prášok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnú liekovku

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 10 miliónov IU/ml prášok na injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 miliónov IU/ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnú liekovku, ampulka s rozpúšťadlom

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Rozpúšťadlo na Viraferon

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 3 milióny IU/0,5 ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3 milióny IU interferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 milióny IU/0,5 ml injekčný roztok
1 jednodávková injekčná liekovka
1 jednodávková injekčná liekovka, 1 injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón
6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a 6 čistiacich tampónov
12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 injekčných striekačiek, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke. Neuchovávajúce v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok vyhoditiť.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/009 1 jednodávková injekčná liekovka

EU/1/99/128/010 1 jednodávková injekčná liekovka, 1 injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

EU/1/99/128/011 6 jednodávkových injekčných liekoviek

EU/1/99/128/012 12 jednodávkových injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viraferon 3 MIU roztok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnú liekovku

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 3 milióny IU/0,5 ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 milióny IU/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 5 miliónov IU/0,5 ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 5 miliónov IU interferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 miliónov IU/0,5 ml injekčný roztok

1 jednodávková injekčná liekovka

1 jednodávková injekčná liekovka, 1 injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a 6 čistiacich tampónov

12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 injekčných striekačiek, 12 injekčných ihl a

12 čistiacich tampónov

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok vyhodiť.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/013 1 jednodávková injekčná liekovka

EU/1/99/128/014 1 jednodávková injekčná liekovka, 1 injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

EU/1/99/128/015 6 jednodávkových injekčných liekoviek

EU/1/99/128/016 12 jednodávkových injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viraferon 5 MIU roztok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Štítok na injekčnú liekovku****1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA**

Viraferon 5 miliónov IU/0,5 ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 miliónov IU/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 10 miliónov IU/ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 miliónov IU interferónu alfa-2b v 1 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 miliónov IU/1 ml injekčný roztok
1 jednodávková injekčná liekovka
1 jednodávková injekčná liekovka, 1 injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón
6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a 6 čistiacich tampónov
12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 injekčných striekačiek, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú v chladničke. Neuchovávajú v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok vyhodit'.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/017 1 jednodávková injekčná liekovka

EU/1/99/128/018 1 jednodávková injekčná liekovka, 1 injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

EU/1/99/128/019 6 jednodávkových injekčných liekoviek

EU/1/99/128/020 12 jednodávkových injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Viraferon 10 MIU roztok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnú liekovku

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 10 miliónov IU/ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 miliónov IU/1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 18 miliónov IU/3 ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 18 miliónov IU interferónu alfa-2b v 3 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

18 miliónov IU/3 ml injekčný roztok

1 viacdávková injekčná liekovka

1 viacdávková injekčná liekovka, 6 injekčných striekačiek, 6 injekčných ihlích a 12 čistiacich tampónov

2 viacdávkové injekčné liekovky

12 viacdávkových injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/021 1 viacdávková injekčná liekovka
EU/1/99/128/022 1 viacdávková injekčná liekovka, 6 injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a
12 čistiacich tampónov
EU/1/99/128/023 2 viacdávkové injekčné liekovky
EU/1/99/128/024 12 viacdávkových injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Viraferon 18 MIU roztok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnú liekovku

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 18 miliónov IU/3 ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

18 miliónov IU/3 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Viraferon 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 25 miliónov IU interferónu alfa-2b v 2,5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

25 miliónov IU/2,5 ml injekčný roztok

1 viacdávková injekčná liekovka

1 viacdávková injekčná liekovka, 6 injekčných striekačiek, 6 injekčných ihlích a 12 čistiacich tampónov

2 viacdávkové injekčné liekovky

12 viacdávkových injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/025 1 viacdávková injekčná liekovka
EU/1/99/128/026 1 viacdávková injekčná liekovka, 6 injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a
12 čistiacich tampónov
EU/1/99/128/027 2 viacdávkové injekčné liekovky
EU/1/99/128/028 12 viacdávkových injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Viraferon 25 MIU roztok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnú liekovku

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný roztok
Interferón alfa-2b
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

25 miliónov IU/2,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vonkajšia škatuľa****1. NÁZOV LIEKU**

Viraferon 18 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedno pero obsahuje 18 miliónov IU interferónu alfa-2b v 1,2 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

18 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
1 pero, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov
2 perá, 24 injekčných ihl a 24 čistiacich tampónov
8 pier, 96 injekčných ihl a 96 čistiacich tampónov

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/029 1 pero

EU/1/99/128/030 2 perá

EU/1/99/128/031 8 pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Viraferon 18 MIU pero

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na pero

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 18 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
Interferón alfa-2b
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

18 miliónov IU/pero

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vonkajšia škatuľa****1. NÁZOV LIEKU**

Viraferon 30 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedno pero obsahuje 30 miliónov IU interferónu alfa-2b v 1,2 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
1 pero, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov
2 perá, 24 injekčných ihl a 24 čistiacich tampónov
8 pier, 96 injekčných ihl a 96 čistiacich tampónov

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/032 1 pero

EU/1/99/128/033 2 perá

EU/1/99/128/034 8 pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Viraferon 30 MIU pero

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na pero

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 30 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
Interferón alfa-2b
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 miliónov IU/pero

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vonkajšia škatuľa****1. NÁZOV LIEKU**

Viraferon 60 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
Interferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Jedno pero obsahuje 60 miliónov IU interferónu alfa-2b v 1,2 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ

60 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
1 pero, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov
2 perá, 24 injekčných ihl a 24 čistiacich tampónov
8 pier, 96 injekčných ihl a 96 čistiacich tampónov

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Podkožné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/128/035 1 pero

EU/1/99/128/036 2 perá

EU/1/99/128/037 8 pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Viraferon 60 MIU pero

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na pero

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Viraferon 60 miliónov IU injekčný roztok viacdávkové pero
Interferón alfa-2b
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 miliónov IU/pero

6. INÉ

B. PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 1 milión IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečený na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepcné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Viraferon

Ak pravidelne/opakovane dostávate albumín z ľudskej plazmy, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste zvážili očkovanie proti hepatitíde A a B.

Tento liek obsahuje ako pomocnú látku roztok ľudskeho albumínu. Pri liekoch vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy sú potrebné isté opatrenia, aby sa predišlo prenosu infekcií na pacientov. Tieto opatrenia zahŕňajú starostlivý výber darcov krvi a plazmy tak, aby sa zabezpečilo, že darcu, u ktorých existuje riziko, že by mohli prenášať infekcie, sa vyradia, a testovanie každej darovanej a poolovanej plazmy na prítomnosť znakov vírusu/infekcií. Taktiež výrobcovia týchto liekov zahŕňajú do spracovania krvi alebo plazmy kroky, ktoré môžu deaktivovať alebo odstrániť vírusy. Aj napriek týmto opatreniam, keď sa podávajú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, možnosť prenosu infekcie nemožno úplne vylúčiť. Toto sa týka aj neznámych alebo objavujúcich sa vírusov alebo iných typov infekcií.

Nie sú hlásenia o vírusových infekciách albumínom, vyrobeným určenými postupmi v súlade so špecifikáciami Európskeho liekopisu.

Dôrazne sa odporúča, aby sa zakaždým, keď dostávate dávku Viraferon, zapísal názov a číslo šarže lieku, aby sa zabezpečilo zaznamenanie podaných šarží.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavíť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom

správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrzaním pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrnu lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém

so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechťami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):
nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno nerozpustený liek uchovávať pri teplote až do 25 °C až do štyroch týždňov pred použitím. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto štyroch týždňov, treba ho zlikvidovať.

Roztok sa má použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, musí sa uchovávať v chladničke pri 2 °C - 8 °C a musí sa použiť v priebehu 24 hodín.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

Po nabití dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 1 milión IU/ml.
- Ďalšie zložky sú glycín, hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a roztok ľudského albumínu.
- Rozpúšťadlo: voda na injekciu 1 ml/ampulka

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok bielej až krémovej farby sa nachádza v 2 ml sklenenej injekčnej liekovke a číre a bezfarebné rozpúšťadlo je v 2 ml sklenenej ampulke spolu s 1 injekčnou striekačkou, 2 injekčnými ihlami a 1 čistiacim tampónom.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Polska

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμους
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom práškom na injekciu;
- ampulku s rozpúšťadlom na Viraferon (voda na injekciu 1 ml);
- 2 ml striekačku;
- dlhú injekčnú ihlu (napr. 0,8 x 40 mm [kalibru 21, 1,5 palca]), ktorá sa použije na pridanie vody na injekciu do injekčnej liekovky s práškom Viraferon;
- krátku injekčnú ihlu (napr. 0,3 x 13 mm [kalibru 30, 0,5 palca]) na podkožnú injekciu;
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Rozpustenie Viraferonu prášku na injekčný roztok

Odstráňte ochranný kryt z injekčnej liekovky s Viraferonom. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky, očistite čistiacim tampónom. Tampón si môžete odložiť na očistenie miesta na koži, do ktorého si podáte dávku. Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Zoberte dlhú ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky. Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly. Striekačku s ihlou si ponechajte v ruke. Jemne poklopte na hornú časť ampulky s rozpúšťadlom, aby ste sa uistili, že sa tekutina zhromažďí na dne ampulky. Odlomte vrch ampulky s rozpúšťadlom. Ihlu zasunúť do ampulky s rozpúšťadlom a nasajte do striekačky celé množstvo rozpúšťadla.

Aby ste si pripravili roztok Viraferonu, ihlou nasadenou na striekačke prepichnete gumenu zátku liekovky s Viraferonom a jemne opríte hrot ihly o sklenenú stenu liekovky bez toho, aby ste sa rukami dotkli už očistenej gumenej zátky.

Pomaly vstreknite rozpúšťadlo, pritom prúd kvapaliny namierte na sklenenú stenu liekovky, aby ste zabránili tvorbe vzduchových bubliniek. Nemierte prúdom na biely prášok na dne liekovky. Injekčnú ihlu ponechajte v liekovke a aby sa jej obsah rozpustil, krúžte liekovkou s Viraferonom jemným otáčavým pohybom dovtedy, kým sa celý obsah nerozpustí. Netraste. Ak sa vytvorila bublinka, predtým ako z liekovky nasajete Vašu dávku, počkajte, kým sa roztok usadí a bublinky vystúpia na povrch roztoku a zmiznú. Roztok sa má použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, musí sa uchovávať v chladničke pri 2 °C - 8 °C a musí sa použiť v priebehu 24 hodín.

Odmeranie dávky Viraferonu z rozpusteného prášku na injekciu

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v rozpustenom roztoku Viraferonu. Druhú ruku budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky správnu dávku, akú Vám predpísal lekár.

Podržte striekačku s ihlou ponechanou v liekovke tak, aby ihla smerovala nahor, odpojte dlhú ihlu od striekačky tak, že ju pritom ponecháte v liekovke. Dbajte na to, aby ste sa pritom nedotkli hrotu striekačky. Zoberte krátku ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky. Odstráňte kryt z ihly na striekačke a skontrolujte, či v striekačke nie sú bubliny vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte rozpustený roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častičky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopte a nadvihnite riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Rostok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz.

Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplastou.

Liekovka, ampulka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajneru.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 3 milióny IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepcčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Viraferon

Ak pravidelne/opakovane dostávate albumín z ľudskej plazmy, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste zvážili očkovanie proti hepatitíde A a B.

Tento liek obsahuje ako pomocnú látku roztok ľudskeho albumínu. Pri liekoch vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy sú potrebné isté opatrenia, aby sa predišlo prenosu infekcií na pacientov. Tieto opatrenia zahŕňajú starostlivý výber darcov krvi a plazmy tak, aby sa zabezpečilo, že darcu, u ktorých existuje riziko, že by mohli prenášať infekcie, sa vyradia, a testovanie každej darovanej a poolovanej plazmy na prítomnosť znakov vírusu/infekcií. Taktiež výrobcovia týchto liekov zahŕňajú do spracovania krvi alebo plazmy kroky, ktoré môžu deaktivovať alebo odstrániť vírusy. Aj napriek týmto opatreniam, keď sa podávajú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, možnosť prenosu infekcie nemožno úplne vylúčiť. Toto sa týka aj neznámych alebo objavujúcich sa vírusov alebo iných typov infekcií.

Nie sú hlásenia o vírusových infekciách albumínom, vyrobeným určenými postupmi v súlade so špecifikáciami Európskeho liekopisu.

Dôrazne sa odporúča, aby sa zakaždým, keď dostávate dávku Viraferon, zapísal názov a číslo šarže lieku, aby sa zabezpečilo zaznamenanie podaných šarží.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavíť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom

správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrzaním pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrnu lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém

so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechťami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):
nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno nerozpustený liek uchovávať pri teplote až do 25 °C až do štyroch týždňov pred použitím. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto štyroch týždňov, treba ho zlikvidovať.

Roztok sa má použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, musí sa uchovávať v chladničke pri 2 °C - 8 °C a musí sa použiť v priebehu 24 hodín.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

Po nabití dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 3 milióny IU/ml.
- Ďalšie zložky sú glycín, hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a roztok ľudského albumínu.
- Rozpúšťadlo: voda na injekciu 1 ml/ampulka

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok bielej až krémovej farby sa nachádza v 2 ml sklenenej injekčnej liekovke a číre a bezfarebné rozpúšťadlo je v 2 ml sklenenej ampulke.

Viraferon sa dodáva v dvoch rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou s práškom na injekčný roztok, 1 ampulkou s vodou na injekciu, 1 injekčnou striekačkou, 2 injekčnými ihlami a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami s práškom na injekčný roztok a 6 ampulkami s vodou na injekciu

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker

Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom práškom na injekciu;
- ampulku s rozpúšťadlom na Viraferon (voda na injekciu 1 ml);
- 2 ml striekačku;
- dlhú injekčnú ihlu (napr. 0,8 x 40 mm [kalibru 21, 1,5 palca]), ktorá sa použije na pridanie vody na injekciu do injekčnej liekovky s práškom Viraferon;
- krátku injekčnú ihlu (napr. 0,3 x 13 mm [kalibru 30, 0,5 palca]) na podkožnú injekciu;
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Rozpustenie Viraferonu prášku na injekčný roztok

Odstráňte ochranný kryt z injekčnej liekovky s Viraferonom. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky, očistite čistiacim tampónom. Tampón si môžete odložiť na očistenie miesta na koži, do ktorého si podáte dávku. Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Zoberte dlhú ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky. Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly. Striekačku s ihlou si ponechajte v ruke. Jemne poklopte na hornú časť ampulky s rozpúšťadlom, aby ste sa uistili, že sa tekutina zhromaždí na dne ampulky. Odlomte vrch ampulky s rozpúšťadlom. Ihlu zasunúť do ampulky s rozpúšťadlom a nasajte do striekačky celé množstvo rozpúšťadla.

Aby ste si pripravili roztok Viraferonu, ihlou nasadenou na striekačke prepichnete gumenu zátku liekovky s Viraferonom a jemne opríte hrot ihly o sklenenú stenu liekovky bez toho, aby ste sa rukami dotkli už očistenej gumenej zátky.

Pomaly vstreknite rozpúšťadlo, pritom prúd kvapaliny namierte na sklenenú stenu liekovky, aby ste zabránili tvorbe vzduchových bubliniek. Nemierte prúdom na biely prášok na dne liekovky. Injekčnú ihlu ponechajte v liekovke a aby sa jej obsah rozpustil, krúžte liekovkou s Viraferonom jemným otáčavým pohybom dovtedy, kým sa celý obsah nerozpustí. Netraste. Ak sa vytvorila bublinka, predtým ako z liekovky nasajete Vašu dávku, počkajte, kým sa roztok usadí a bublinky vystúpia na povrch roztoku a zmiznú. Roztok sa má použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, musí sa uchovávať v chladničke pri 2 °C - 8 °C a musí sa použiť v priebehu 24 hodín.

Odmeranie dávky Viraferonu z rozpusteného prášku na injekciu

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v rozpustenom roztoku Viraferonu. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky správnu dávku, akú Vám predpísal lekár.

Podržte striekačku s ihlou ponechanou v liekovke tak, aby ihla smerovala nahor, odpojte dlhú ihlu od striekačky tak, že ju pritom ponecháte v liekovke. Dbajte na to, aby ste sa pritom nedotkli hrotu striekačky. Zoberte krátku ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky. Odstráňte kryt z ihly na striekačke a skontrolujte, či v striekačke nie sú bubliny vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte rozpustený roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častice. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz.

Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplastou.

Liekovka, ampulka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajneru.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 5 miliónov IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viacej ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepcčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Viraferon

Ak pravidelne/opakovane dostávate albumín z ľudskej plazmy, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste zvážili očkovanie proti hepatitíde A a B.

Tento liek obsahuje ako pomocnú látku roztok ľudskeho albumínu. Pri liekoch vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy sú potrebné isté opatrenia, aby sa predišlo prenosu infekcií na pacientov. Tieto opatrenia zahŕňajú starostlivý výber darcov krvi a plazmy tak, aby sa zabezpečilo, že darcu, u ktorých existuje riziko, že by mohli prenášať infekcie, sa vyradia, a testovanie každej darovanej a poolovanej plazmy na prítomnosť znakov vírusu/infekcií. Taktiež výrobcovia týchto liekov zahŕňajú do spracovania krvi alebo plazmy kroky, ktoré môžu deaktivovať alebo odstrániť vírusy. Aj napriek týmto opatreniam, keď sa podávajú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, možnosť prenosu infekcie nemožno úplne vylúčiť. Toto sa týka aj neznámych alebo objavujúcich sa vírusov alebo iných typov infekcií.

Nie sú hlásenia o vírusových infekciách albumínom, vyrobeným určenými postupmi v súlade so špecifikáciami Európskeho liekopisu.

Dôrazne sa odporúča, aby sa zakaždým, keď dostávate dávku Viraferon, zapísal názov a číslo šarže lieku, aby sa zabezpečilo zaznamenanie podaných šarží.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavíť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom

správani, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrnu lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém

so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechťami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):
nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno nerozpustený liek uchovávať pri teplote až do 25 °C až do štyroch týždňov pred použitím. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto štyroch týždňov, treba ho zlikvidovať.

Roztok sa má použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, musí sa uchovávať v chladničke pri 2 °C - 8 °C a musí sa použiť v priebehu 24 hodín.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

Po nabití dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 5 miliónov IU/ml.
- Ďalšie zložky sú glycín, hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a roztok ľudského albumínu.
- Rozpúšťadlo: voda na injekciu 1 ml/ampulka

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok bielej až krémovej farby sa nachádza v 2 ml sklenenej injekčnej liekovke a číre a bezfarebné rozpúšťadlo je v 2 ml sklenenej ampulke.

Viraferon sa dodáva v dvoch rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou s práškom na injekčný roztok, 1 ampulkou s vodou na injekciu, 1 injekčnou striekačkou, 2 injekčnými ihlami a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami s práškom na injekčný roztok a 6 ampulkami s vodou na injekciu

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker

Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom práškom na injekciu;
- ampulku s rozpúšťadlom na Viraferon (voda na injekciu 1 ml);
- 2 ml striekačku;
- dlhú injekčnú ihlu (napr. 0,8 x 40 mm [kalibru 21, 1,5 palca]), ktorá sa použije na pridanie vody na injekciu do injekčnej liekovky s práškom Viraferon;
- krátku injekčnú ihlu (napr. 0,3 x 13 mm [kalibru 30, 0,5 palca]) na podkožnú injekciu;
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Rozpustenie Viraferonu prášku na injekčný roztok

Odstráňte ochranný kryt z injekčnej liekovky s Viraferonom. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky, očistite čistiacim tampónom. Tampón si môžete odložiť na očistenie miesta na koži, do ktorého si podáte dávku. Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Zoberte dlhú ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky. Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly. Striekačku s ihlou si ponechajte v ruke. Jemne poklopte na hornú časť ampulky s rozpúšťadlom, aby ste sa uistili, že sa tekutina zhromaždí na dne ampulky. Odlomte vrch ampulky s rozpúšťadlom. Ihlu zasunúť do ampulky s rozpúšťadlom a nasajte do striekačky celé množstvo rozpúšťadla.

Aby ste si pripravili roztok Viraferonu, ihlou nasadenou na striekačke prepichnete gumenu zátku liekovky s Viraferonom a jemne opríte hrot ihly o sklenenú stenu liekovky bez toho, aby ste sa rukami dotkli už očistenej gumenej zátky.

Pomaly vstreknite rozpúšťadlo, pritom prúd kvapaliny namierte na sklenenú stenu liekovky, aby ste zabránili tvorbe vzduchových bubliniek. Nemierte prúdom na biely prášok na dne liekovky. Injekčnú ihlu ponechajte v liekovke a aby sa jej obsah rozpustil, krúžte liekovkou s Viraferonom jemným otáčavým pohybom dovtedy, kým sa celý obsah nerozpustí. Netraste. Ak sa vytvorila bublinka, predtým ako z liekovky nasajete Vašu dávku, počkajte, kým sa roztok usadí a bublinky vystúpia na povrch roztoku a zmiznú. Roztok sa má použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, musí sa uchovávať v chladničke pri 2 °C - 8 °C a musí sa použiť v priebehu 24 hodín.

Odmeranie dávky Viraferonu z rozpusteného prášku na injekciu

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v rozpustenom roztoku Viraferonu. Druhou ruku budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky správnu dávku, akú Vám predpísal lekár.

Podržte striekačku s ihlou ponechanou v liekovke tak, aby ihla smerovala nahor, odpojte dlhú ihlu od striekačky tak, že ju pritom ponecháte v liekovke. Dbajte na to, aby ste sa pritom nedotkli hrotu striekačky. Zoberte krátku ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky. Odstráňte kryt z ihly na striekačke a skontrolujte, či v striekačke nie sú bubliny vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte rozpustený roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častice. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopte a nadvihnite riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz.

Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplastou.

Liekovka, ampulka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajneru.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 10 miliónov IU/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídanie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepcčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Viraferon

Ak pravidelne/opakovane dostávate albumín z ľudskej plazmy, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste zvážili očkovanie proti hepatitíde A a B.

Tento liek obsahuje ako pomocnú látku roztok ľudskeho albumínu. Pri liekoch vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy sú potrebné isté opatrenia, aby sa predišlo prenosu infekcií na pacientov. Tieto opatrenia zahŕňajú starostlivý výber darcov krvi a plazmy tak, aby sa zabezpečilo, že darcu, u ktorých existuje riziko, že by mohli prenášať infekcie, sa vyradia, a testovanie každej darovanej a poolovanej plazmy na prítomnosť znakov vírusu/infekcií. Taktiež výrobcovia týchto liekov zahŕňajú do spracovania krvi alebo plazmy kroky, ktoré môžu deaktivovať alebo odstrániť vírusy. Aj napriek týmto opatreniam, keď sa podávajú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, možnosť prenosu infekcie nemožno úplne vylúčiť. Toto sa týka aj neznámych alebo objavujúcich sa vírusov alebo iných typov infekcií.

Nie sú hlásenia o vírusových infekciách albumínom, vyrobeným určenými postupmi v súlade so špecifikáciami Európskeho liekopisu.

Dôrazne sa odporúča, aby sa zakaždým, keď dostávate dávku Viraferon, zapísal názov a číslo šarže lieku, aby sa zabezpečilo zaznamenanie podaných šarží.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavíť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom

správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrzaním pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať súrnu lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém

so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechťami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):
nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno nerozpustený liek uchovávať pri teplote až do 25 °C až do štyroch týždňov pred použitím. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto štyroch týždňov, treba ho zlikvidovať.

Roztok sa má použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, musí sa uchovávať v chladničke pri 2 °C - 8 °C a musí sa použiť v priebehu 24 hodín.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

Po nabití dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 10 miliónov IU/ml.
- Ďalšie zložky sú glycín, hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a roztok ľudského albumínu.
- Rozpúšťadlo: voda na injekciu 1 ml/ampulka

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok bielej až krémovej farby sa nachádza v 2 ml sklenenej injekčnej liekovke a číre a bezfarebné rozpúšťadlo je v 2 ml sklenenej ampulke.

Viraferon sa dodáva v troch rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou s práškom na injekčný roztok, 1 ampulkou s vodou na injekciu, 1 injekčnou striekačkou, 2 injekčnými ihlami a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami s práškom na injekčný roztok a 6 ampulkami s vodou na injekciu
- Balenie s 10 injekčnými liekovkami s práškom na injekčný roztok, 10 ampulkami s vodou na injekciu, 10 injekčnými striekačkami, 20 injekčnými ihlami a 10 čistiacimi tampónmi

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Norge

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλimos
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tel. + 370 52 101868

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom práškom na injekciu;
- ampulku s rozpúšťadlom na Viraferon (voda na injekciu 1 ml);
- 2 ml striekačku;
- dlhú injekčnú ihlu (napr. 0,8 x 40 mm [kalibru 21, 1,5 palca]), ktorá sa použije na pridanie vody na injekciu do injekčnej liekovky s práškom Viraferon;
- krátku injekčnú ihlu (napr. 0,3 x 13 mm [kalibru 30, 0,5 palca]) na podkožnú injekciu;
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Rozpustenie Viraferonu prášku na injekčný roztok

Odstráňte ochranný kryt z injekčnej liekovky s Viraferonom. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky, očistite čistiacim tampónom. Tampón si môžete odložiť na očistenie miesta na koži, do ktorého si podáte dávku. Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Zoberte dlhú ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky. Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly. Striekačku s ihlou si ponechajte v ruke. Jemne poklopte na hornú časť ampulky s rozpúšťadlom, aby ste sa uistili, že sa tekutina zhromaždí na dne ampulky. Odlomte vrch ampulky s rozpúšťadlom. Ihlu zasunúť do ampulky s rozpúšťadlom a nasajte do striekačky celé množstvo rozpúšťadla.

Aby ste si pripravili roztok Viraferonu, ihlou nasadenou na striekačke prepichnete gumenu zátku liekovky s Viraferonom a jemne opríte hrot ihly o sklenenú stenu liekovky bez toho, aby ste sa rukami dotkli už očistenej gumenej zátky.

Pomaly vstreknite rozpúšťadlo, pritom prúd kvapaliny namierte na sklenenú stenu liekovky, aby ste zabránili tvorbe vzduchových bubliniek. Nemierte prúdom na biely prášok na dne liekovky. Injekčnú ihlu ponechajte v liekovke a aby sa jej obsah rozpustil, krúžte liekovkou s Viraferonom jemným otáčavým pohybom dovtedy, kým sa celý obsah nerozpustí. Netraste. Ak sa vytvorila bublinka, predtým ako z liekovky nasajete Vašu dávku, počkajte, kým sa roztok usadí a bublinky vystúpia na povrch roztoku a zmiznú. Roztok sa má použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije ihneď, musí sa uchovávať v chladničke pri 2 °C - 8 °C a musí sa použiť v priebehu 24 hodín.

Odmeranie dávky Viraferonu z rozpusteného prášku na injekciu

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v rozpustenom roztoku Viraferonu. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky správnu dávku, akú Vám predpísal lekár.

Podržte striekačku s ihlou ponechanou v liekovke tak, aby ihla smerovala nahor, odpojte dlhú ihlu od striekačky tak, že ju pritom ponecháte v liekovke. Dbajte na to, aby ste sa pritom nedotkli hrotu striekačky. Zoberte krátku ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky. Odstráňte kryt z ihly na striekačke a skontrolujte, či v striekačke nie sú bubliny vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte rozpustený roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častičky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopte a nadvihnite riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz.

Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplastou.

Liekovka, ampulka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajneru.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 3 milióny IU/0,5 ml injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepcčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejsť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončite podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrzaním pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie;

silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať súrne lekárske pomoci. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehltnutie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, suchosť v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgierky), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, treba ho zlikvidovať.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 3 milióny IU v jednodávkovej injekčnej liekovke.
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetátu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke s 1 injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom. Balenie po 1, 6 alebo 12. Dostupné je tiež balenie so samotnou injekčnou liekovkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Slovenská republika

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom injekčným roztokom;
- 1 ml striekačku;
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27, 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Meranie dávky Viraferonu

Odstráňte kryt z liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky obsahujúcej Viraferon injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Ihlu pevne nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte liekovku s Viraferonom zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku liekovky s roztokom Viraferon a vtlačte do liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku Viraferon.

Druhú ruku budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké Vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť; jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlaňami. Pred podaním skontrolujte roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný.

Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častičky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeníte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt.

Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držíte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplastou.

Liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihlu bezpečne vyhodíte do uzatvoreného kontajneru. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky nezabudnite ju vrátiť do chladničky.

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 5 miliónov IU/0,5 ml injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospelých vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospelí:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospelých, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepcčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejsť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie;

silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrne lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehltnutie, únava, zimnica/triaska, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, treba ho zlikvidovať.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 5 miliónov IU v jednodávkovej injekčnej liekovke.
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetátu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke s 1 injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom. Balenie po 1, 6 alebo 12. Dostupné je tiež balenie so samotnou injekčnou liekovkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Slovenská republika

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom injekčným roztokom;
- 1 ml striekačku;
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27, 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Meranie dávky Viraferonu

Odstráňte kryt z liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky obsahujúcej Viraferon injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Ihlu pevne nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte liekovku s Viraferonom zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku liekovky s roztokom Viraferon a vtlačte do liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku Viraferon.

Druhú ruku budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké Vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť; jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlaňami. Pred podaním skontrolujte roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný.

Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné čiastočky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt.

Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplastou.

Liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihlu bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajneru. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky nezabudnite ju vrátiť do chladničky.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 10 miliónov IU/ml injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivенý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečený liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavíť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie;

silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrnu lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehltnutie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, treba ho zlikvidovať.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 10 miliónov IU v jednodávkovej injekčnej liekovke.
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke s 1 injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom. Balenie po 1, 6 alebo 12. Dostupné je tiež balenie so samotnou injekčnou liekovkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Slovenská republika

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom injekčným roztokom,
- 2 ml striekačku
- injekčnú ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27, 0,5 palca]),
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Meranie dávky Viraferonu

Odstráňte kryt z liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky obsahujúcej Viraferon injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Ihlu pevne nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte liekovku s Viraferonom zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku liekovky s roztokom Viraferon a vtlačte do liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku Viraferon.

Druhú ruku budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké Vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť; jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlaňami. Pred podaním skontrolujte roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný.

Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné čiastočky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt.

Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplastou.

Liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihlu bezpečne vyhodíte do uzatvoreného kontajneru. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky nezabudnite ju vrátiť do chladničky.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 18 miliónov IU/3 ml injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať veľa väčšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavovať všetky veľa väčšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich veľa väčších účinkov, ukončíte podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné veľa väčšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné veľa väčšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich veľa väčších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie;

silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať súrne lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehltnutie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, treba ho zlikvidovať.

Po odobratí prvej dávky sa liek môže uchovávať najviac počas 28 dní pri teplote 2° C až 8° C.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 18 miliónov IU vo viacdávkovej injekčnej liekovke.
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu.
- Jeden ml roztoku obsahuje 6 miliónov IU interferónu alfa-2b.

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke.

Viraferon sa dodáva v štyroch rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

SP Europe
73, rue de Stalle

Výrobca:

SP Labo N.V.
Industriepark 30

B-1180 Bruxelles
Belgicko

B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom injekčným roztokom;
- 1 ml striekačku;
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27, 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Meranie dávky Viraferonu

Odstráňte kryt z liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky obsahujúcej Viraferon injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Ihlu pevne nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte liekovku s Viraferonom zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku liekovky s roztokom Viraferon a vtlačte do liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku Viraferon.

Druhú ruku budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké Vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť; jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku.

Objem, ktorý sa má набраť, podľa dávky:

Objem (ml)	Zodpovedajúca dávka (v miliónoch IU) pri použití Viraferonu 18 miliónov IU/3 ml injekčného roztoku
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
	18

Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlaňami. Pred podaním skontrolujte roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné čiasťky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopte a nadvihnite riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplasťou.

Liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajneru. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky nezabudnite ju vrátiť do chladničky.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný roztok Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivенý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavíť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončite podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie;

silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrne lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaškami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehltnutie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do sedem dní pred použitím. Viraferon možno kedykoľvek počas týchto sedem dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto sedem dní, treba ho zlikvidovať.

Po odobratí prvej dávky sa liek môže uchovávať najviac počas 28 dní pri teplote 2° C až 8° C.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 25 miliónov IU vo viacdávkovej injekčnej liekovke.
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu.
- Jeden ml roztoku obsahuje 10 miliónov IU interferónu alfa-2b.

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke.

Viraferon sa dodáva v štyroch rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

SP Europe
73, rue de Stalle

Výrobca:

SP Labo N.V.
Industriepark 30

B-1180 Bruxelles
Belgicko

B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s Viraferonom injekčným roztokom;
- 1 ml striekačku;
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27, 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

Meranie dávky Viraferonu

Odstráňte kryt z liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu liekovky obsahujúcej Viraferon injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Ihlu pevne nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte liekovku s Viraferonom zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku liekovky s roztokom Viraferon a vtlačte do liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku Viraferon.

Druhú ruku budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké Vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak v roztoku v striekačke vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť; jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku.

Objem, ktorý sa má набраť, podľa dávky:

Objem (ml)	Zodpovedajúca dávka (v miliónoch IU) pri použití Viraferonu 25 miliónov IU/2,5 ml injekčného roztoku
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlaňami. Pred podaním skontrolujte roztok zrakom: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častičky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopte a nadvihnite riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu mierne krváca, prelepte ho náplasťou.

Liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajneru. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky nezabudnite ju vrátiť do chladničky.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 18 miliónov IU injekčný roztok, viacdávkové pero Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejsť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončite podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie;

silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrnu lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehltnutie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgiere), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Každé pero je určené na používanie maximálne počas štyroch týždňov a potom sa musí vyhodiť. Na pokrytie prípadov, že sa vrátenie pera do chladničky náhodou oneskorí, je povolené vystaviť ho, celkovo najviac 48 hodín (dva dni) počas štvortýždňového používania, teplote 25 °C.

V závislosti od vašej dávky Vám môžu v balení zostať nepoužité ihly a tampóny. Vyhod'te ich, prosím, správne a bezpečne.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 18 miliónov IU/pero
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetátu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenom zásobníku.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 18 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 1,5 do 6 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 1,5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

Viraferon sa dodáva v troch rôznych veľkostiach balenia:

Viraferon, 18 miliónov IU/pero, injekčný roztok:

- Balenie s 1 perom, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 perami, 24 injekčnými ihlami a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 8 perami, 96 injekčnými ihlami a 96 čistiacimi tampónmi

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
SP Europe

Výrobca:
SP Labo N.V.

73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgicko

Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana

Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

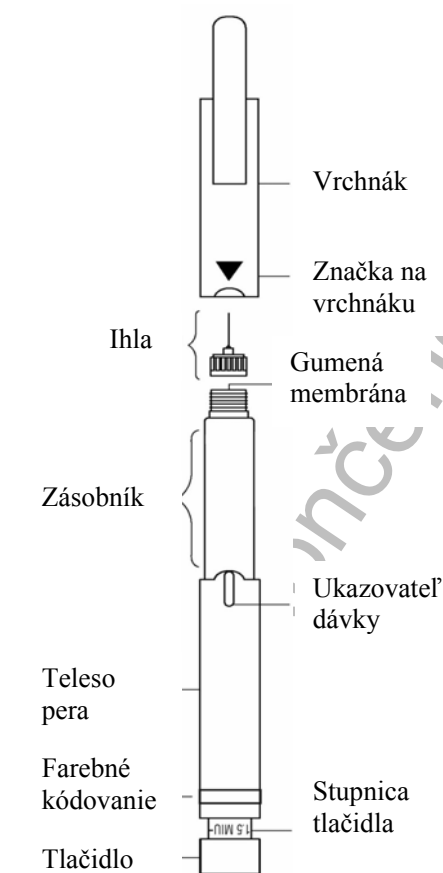
Skôr ako začnete, zhromaždíte si všetky potrebné veci:

- Viraferon viacdávkové pero;
- injekčnú ihlu na podkožnú injekciu (dodanú v balení);
- čistiaci tampón.

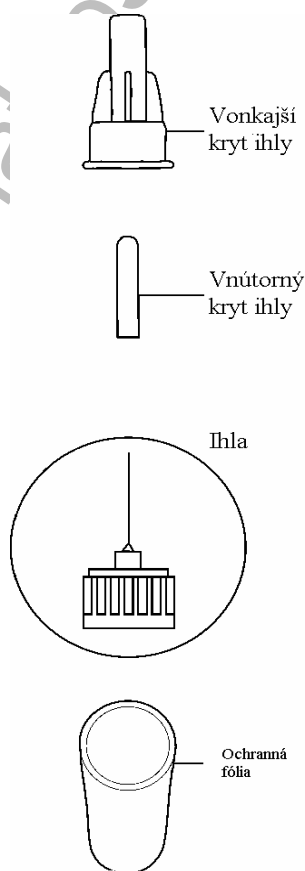
Dôkladne si umyte ruky. V balení dodané injekčné ihly použite len na Viraferon. Na podanie každej dávky použite novú injekčnú ihlu. Uistite sa, že roztok má v čase podania izbovú teplotu.

Obrázky A a B Vám ukazujú všetky časti pera a injekčnej ihly. Najdôležitejšie časti, ktoré si treba všimnúť, sú nasledovné:

- Stupnica tlačidla, ktorá ukazuje, aká dávka je nastavená.
- Hnedý farebný kódový pásik a tlačidlo sú na dolnom konci pera, ak ho držíme vrchnákom nahor.
- Pero možno úplne zavrieť len vtedy, ak trojuholníková značka na jeho vrchnáku smeruje k ukazovateľu dávky na telese pera.



Obrázok A



Obrázok B

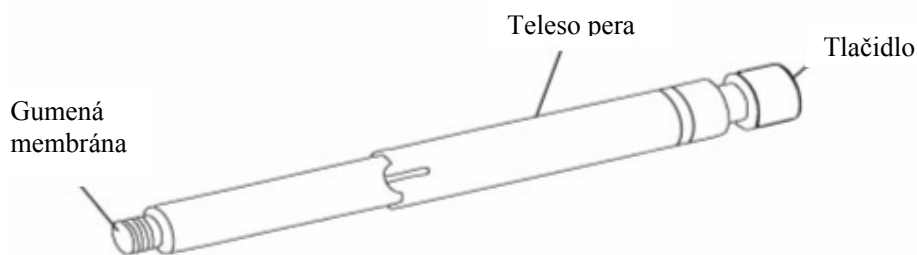
Meranie dávky Viraferonu

Pero vyberte z chladničky asi pol hodinu pred podaním lieku, aby mal roztok v pere v čase podania izbovú teplotu.

Ak ste pripravený podať si injekciu, pripravte si pero tak, ako je uvedené ďalej:

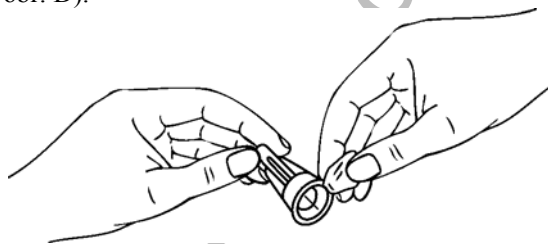
Pred použitím skontrolujte, či je injekčný roztok Viraferon číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak nevyzerá rovnomerne číry alebo ak obsahuje akékoľvek čiastočky.

Stiahnite vrchnák pera a dezinfikujte gumenú membránu pera jedným čistiacim tampónom (pozri obr. C).



Obrázok C

Odstráňte ochrannú fóliu z injekčnej ihly. Všimnite si, že po odstránení ochrannej fólie, sa odkryje opačný koniec ihly (pozri obr. D).

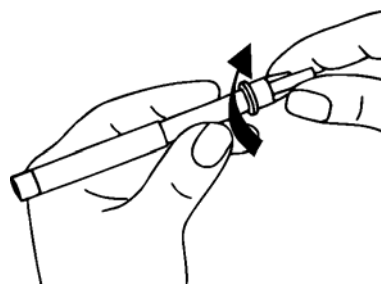


Obrázok D

Jemne nasuňte injekčnú ihlu na pero tak, ako ukazuje obr. E. (Všimnite si, že pritom zadná časť ihly prepichne gumenú membránu, ktorú ste predtým dezinfikovali). Bezpečne priskrutkujte ihlu na pero jej otáčaním v smere pohybu hodinových ručičiek (pozri obr. F).

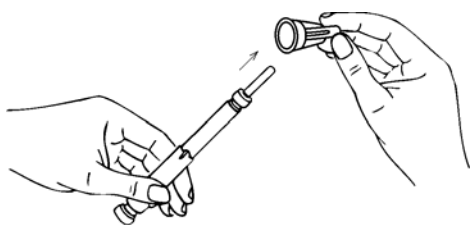


Obrázok E

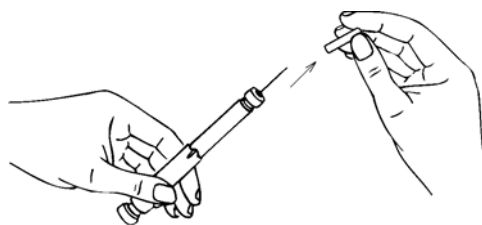


Obrázok F

Najprv stiahnite vonkajší kryt ihly (obr. G). Potom opatrne stiahnite jej vnútorný kryt, pričom si musíte uvedomiť, že ihla bude teraz nechránená (obr. H). Vonkajší kryt ihly si odložte na neskoršie použitie.



Obrázok G

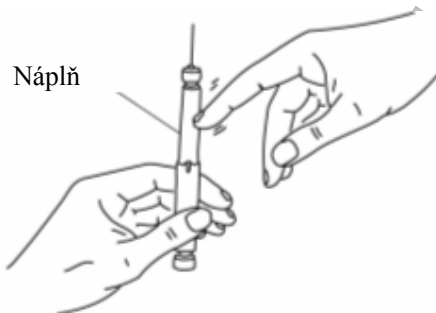


Obrázok H

Pero je teraz pripravené na použitie. Keďže sa počas jeho uchovávaní môže v zásobníku a v ihle nazhromaždiť malé množstvo vzduchu, ďalším krokom je odstránenie vzduchových bubliniek, čo nazývame „vystreknutie vzduchu“.

Držte Viraferon, injekčný roztok, viacdávkové pero tak, aby ihla smerovala nahor.

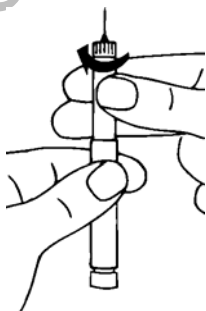
Prstom poklopte na zásobník tak, aby všetky vzduchové bublinky vystúpili hore, tesne pod ihlu (obr. I).



Náplň

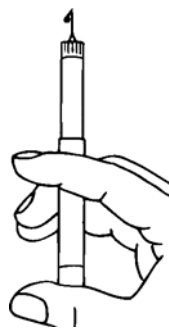
Obrázok I

Držte pero za jeho teleso a točte zásobníkom v smere, ako ukazuje šípka na obr. J (v smere pohybu hodinových ručičiek) dovtedy, kým nepocítite kliknutie.



Obrázok J

Držte pero obrátené ihlou nahor a úplne stlačte tlačidlo pera a sledujte, či sa na hrote injekčnej ihly objaví kvapka Viraferonu, injekčný roztok. (Všimnite si kvapku znázornenú na hrote injekčnej ihly na nasledujúcom obr. K).

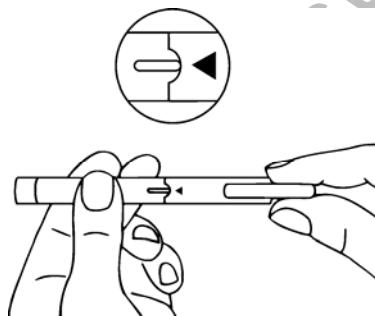


Obrázok K

Ak sa kvapka neobjaví, použite iné pero a vráťte chybné pero Vášmu dodávateľovi.

Poznámka: v pere môže zostať malé množstvo vzduchu, čo však nie je dôležité, lebo ste odstránili vzduch z injekčnej ihly a dávka bude presná.

Nasadte vrchnák pera Viraferonu, injekčný roztok, viacdávkové pero, na jeho teleso tak, aby trojuholníková značka na vrchnáku smerovala oproti ukazovateľu dávky na telese pera, ako ukazuje obrázok L.



Obrázok L

Pero je teraz pripravené na nastavenie dávky. Počas ďalšieho kroku držte pero v strede jeho telesa. To umožní, aby sa tlačidlo pera mohlo voľne pohybovať, čo zaisťuje správne nastavenie dávky.

Aby ste nastavili požadovanú dávku, držte pero jednou rukou vodorovne za jeho teleso. Druhou rukou otáčajte vrchnákom pera v smere pohybu hodinových ručičiek tak, ako to ukazuje šípka na obrázku M. Uvidíte, že tlačidlo pera sa vzdľahuje od telesa a na stupnici tlačidla sa ukazuje nastavená dávka. Aby ste nastavili správnu dávku, otáčajte vrchnákom toľkokrát, koľkokrát je treba podľa nasledovnej tabuľky:

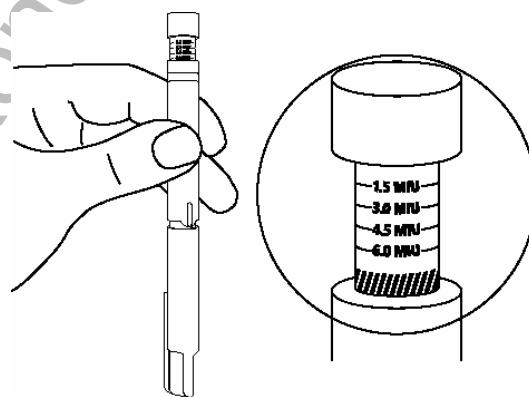
Počet "otočení" a "kliknutí"

Zodpovedajúce dávky (v miliónoch IU)
pri použití Viraferonu, injekčný roztok,
viacdávkové pero 18 miliónov IU/pero

1 plná otáčka (5 kliknutí)	1,5
6 kliknutí	1,8
7 kliknutí	2,1
8 kliknutí	2,4
9 kliknutí	2,7
2 plné otáčky (10 kliknutí)	3
11 kliknutí	3,3
12 kliknutí	3,6
13 kliknutí	3,9
14 kliknutí	4,2
3 plné otáčky (15 kliknutí)	4,5
16 kliknutí	4,8
17 kliknutí	5,1
18 kliknutí	5,4
19 kliknutí	5,7
4 plné otáčky (20 kliknutí)*	6

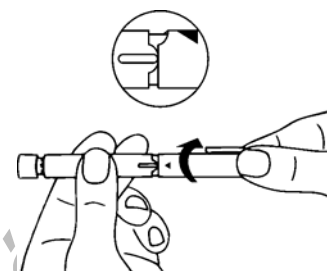
*4 plné otáčky odpovedajú maximálnej dávke, ktorá sa dá podať v jednej injekcii. Pero je určené na podanie jeho obsahu, 18 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 1,5 do 6 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 1,5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

Stupnica na tlačidlo Vám ukáže nastavenú dávku (pozri obr. N nižšie). Pre dávky, odpovedajúce plným otáčkam, stupnica má byť zarovnaná s označením správnej dávky. Pre dávky, odpovedajúce kliknutiam medzi plnými otáčkami, stupnica má byť zarovnaná medzi označenia odpovedajúcich dávok pre plné otáčky. Teraz na nej skontrolujte, či máte nastavenú správnu dávku.



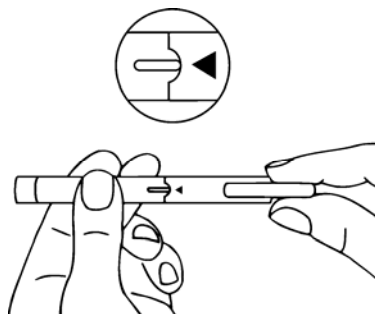
Obrázok N

Po každej plnej otáčke vrchnáka sa uistite, že trojuholníková značka na ňom je oproti ukazovateľu dávky na telese pera (pozri obr. O). Ak ste nastavili nesprávnu dávku, jednoducho otáčajte vrchnákom



Obrázok M

naspäť (proti smeru pohybu hodinových ručičiek) dovtedy, kým sa dá, až kým tlačidlo nie je úplne zatiahnuté, a potom začnite nastavovanie odznova. Keď je nastavená správna dávka, ste pripravený podať si injekciu.



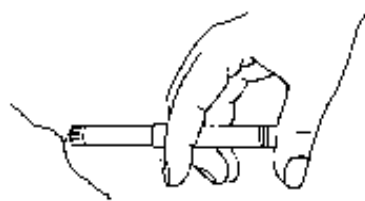
Obrázok O

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto), brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena. Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Kožu na zvolenom mieste vpichu očistite a dezinfikujte. Počkajte až toto miesto uschne. Jednou rukou urobte riasu voľnej kože. Druhou rukou uchopte pero a držte ho tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriaseanej kože približne pod uhlom 45°.

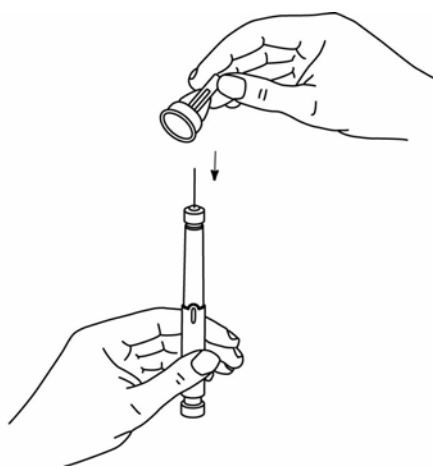
Potom úplne stlačte tlačidlo pera (pozri obr. P).



Obrázok P

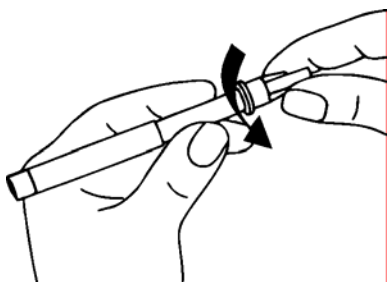
Držiac tlačidlo pera stlačené, ponechajte ihlu niekoľko sekúnd v mieste vpichu, aby sa Viraferon injekčný roztok, rozptýlil pod kožou. Potom ihlu vytiahnite.

Opatrne nasadíte späť vonkajší kryt ihly (pozri obr. Q).

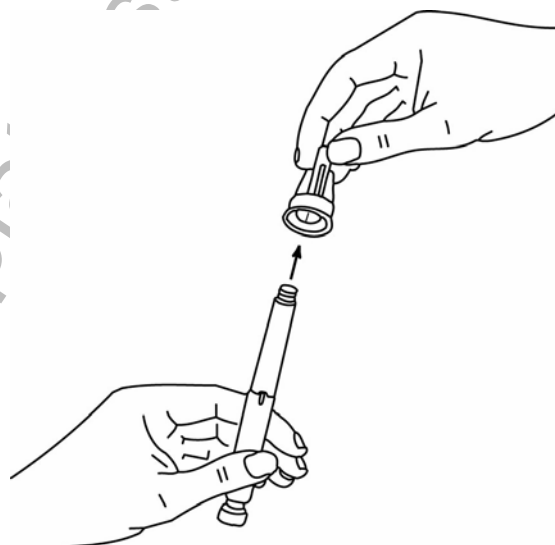


Obrázok Q

Úplne odskrutkujte ihlu spolu s krytom jej otáčaním proti smeru pohybu hodinových ručičiek tak, ako ukazuje obrázok R. Potom opatrne odstráňte ihlu aj s krytom z pera (pozri obr. S) a takto krytú ihlu zahodte.

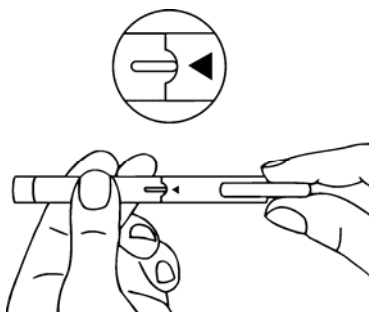


Obrázok R



Obrázok S

Znovu nasadte vrchnák na pero s trojuholníkovou značkou znovu oproti ukazovateľu dávky, ako je znázornené na obrázku T. Potom vráťte pero do chladničky.



Obrázok T

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 30 miliónov IU injekčný roztok, viacdávkové pero Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viac ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepcčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Aj keď sa nemusia prejavovať všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrzaním pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie;

silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrne lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaskami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehltnutie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, suchosť v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgierky), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechťami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Každé pero je určené na používanie maximálne počas štyroch týždňov a potom sa musí vyhodiť. Na pokrytie prípadov, že sa vrátenie pera do chladničky náhodou oneskorí, je povolené vystaviť ho, celkovo najviac 48 hodín (dva dni) počas štvortýždňového používania, teplote 25 °C.

V závislosti od vašej dávky Vám môžu v balení zostať nepoužité ihly a tampóny. Vyhod'te ich, prosím, správne a bezpečne.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 30 miliónov IU/pero
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetátu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenom zásobníku.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 30 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 2,5 do 10 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 2,5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

Viraferon sa dodáva v troch rôznych veľkostiach balenia:

Viraferon, 30 miliónov IU/pero, injekčný roztok:

- Balenie s 1 perom, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 perami, 24 injekčnými ihlami a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 8 perami, 96 injekčnými ihlami a 96 čistiacimi tampónmi

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
SP Europe

Výrobca:
SP Labo N.V.

73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgicko

Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana

Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

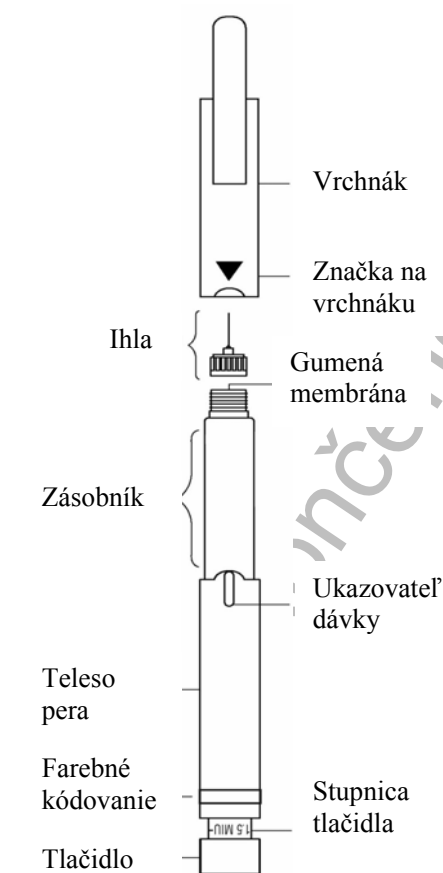
Skôr ako začnete, zhromaždíte si všetky potrebné veci:

- Viraferon viacdávkové pero;
- injekčnú ihlu na podkožnú injekciu (dodanú v-balení);
- čistiaci tampón.

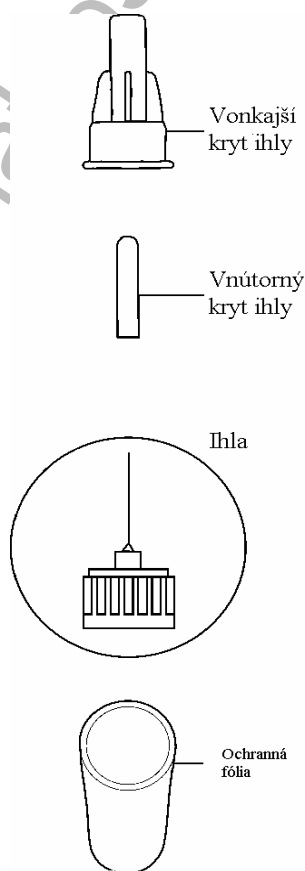
Dôkladne si umyte ruky. V balení dodané injekčné ihly použite len na Viraferon. Na podanie každej dávky použite novú injekčnú ihlu. Uistite sa, že roztok má v čase podania izbovú teplotu.

Obrázky A a B Vám ukazujú všetky časti pera a injekčnej ihly. Najdôležitejšie časti, ktoré si treba všimnúť, sú nasledovné:

- Stupnica tlačidla, ktorá ukazuje, aká dávka je nastavená.
- Modrý farebný kódový pásik a tlačidlo sú na dolnom konci pera, ak ho držíme vrchnákom nahor.
- Pero možno úplne zavrieť len vtedy, ak trojuholníková značka na jeho vrchnáku smeruje k ukazovateľu dávky na telese pera.



Obrázok A



Obrázok B

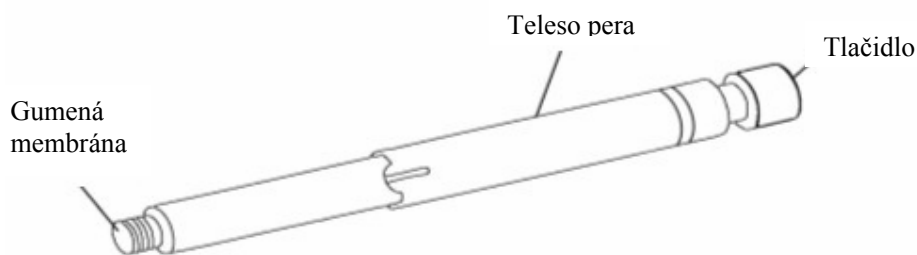
Meranie dávky Viraferonu

Pero vyberte z chladničky asi pol hodinu pred podaním lieku, aby mal roztok v pere v čase podania izbovú teplotu.

Ak ste pripravený podať si injekciu, pripravte si pero tak, ako je uvedené ďalej:

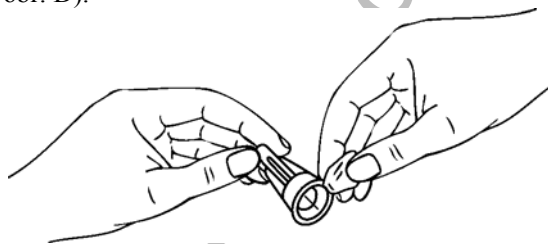
Pred použitím skontrolujte, či je injekčný roztok Viraferon číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak nevyzerá rovnomerne číry alebo ak obsahuje akékoľvek čiastočky.

Stiahnite vrchnák pera a dezinfikujte gumenú membránu pera jedným čistiacim tampónom (pozri obr. C).



Obrázok C

Odstráňte ochrannú fóliu z injekčnej ihly. Všimnite si, že po odstránení ochrannej fólie, sa odkryje opačný koniec ihly (pozri obr. D).

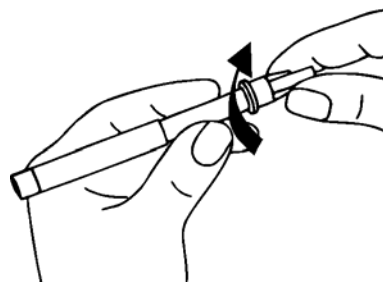


Obrázok D

Jemne nasuňte injekčnú ihlu na pero tak, ako ukazuje obr. E. (Všimnite si, že pritom zadná časť ihly prepichne gumenú membránu, ktorú ste predtým dezinfikovali). Bezpečne priskrutkujte ihlu na pero jej otáčaním v smere pohybu hodinových ručičiek (pozri obr. F).

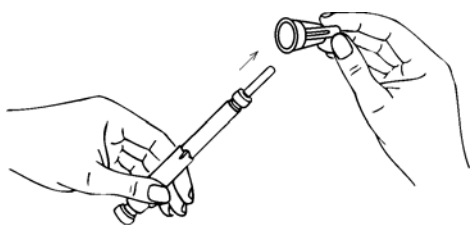


Obrázok E

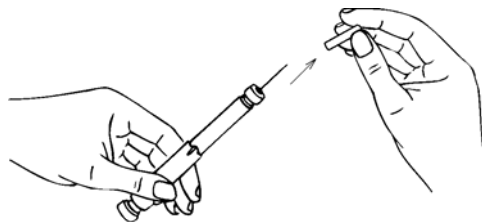


Obrázok F

Najprv stiahnite vonkajší kryt ihly (obr. G). Potom opatrne stiahnite jej vnútorný kryt, pričom si musíte uvedomiť, že ihla bude teraz nechránená (obr. H). Vonkajší kryt ihly si odložte na neskoršie použitie.



Obrázok G

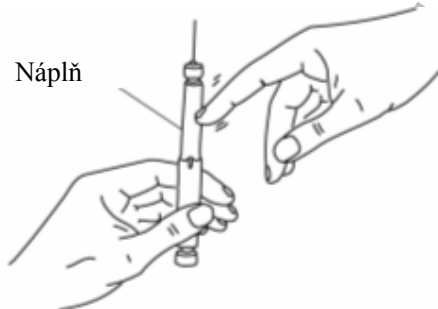


Obrázok H

Pero je teraz pripravené na použitie. Keďže sa počas jeho uchovávaní môže v zásobníku a v ihle nazhromaždiť malé množstvo vzduchu, ďalším krokom je odstránenie vzduchových bublín, čo nazývame „vystreknutie vzduchu“.

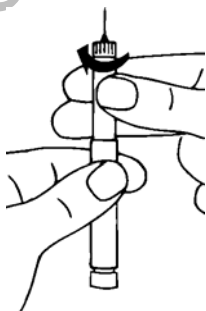
Držte Viraferon, injekčný roztok, viacdávkové pero tak, aby ihla smerovala nahor.

Prstom poklopte na zásobník tak, aby všetky vzduchové bublinky vystúpili hore, tesne pod ihlu (obr. I).



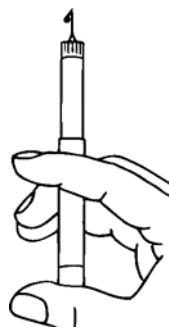
Obrázok I

Držte pero za jeho teleso a točte zásobníkom v smere, ako ukazuje šípka na obr. J (v smere pohybu hodinových ručičiek) dovtedy, kým nepocítite kliknutie.



Obrázok J

Držte pero obrátené ihlou nahor a úplne stlačte tlačidlo pera a sledujte, či sa na hrote injekčnej ihly objaví kvapka Viraferonu, injekčný roztok. (Všimnite si kvapku znázornenú na hrote injekčnej ihly na nasledujúcom obr. K).

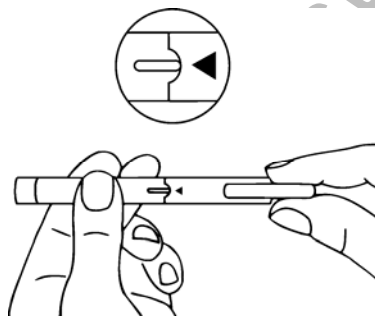


Obrázok K

Ak sa kvapka neobjaví, použite iné pero a vráťte chybné pero Vášmu dodávateľovi.

Poznámka: v pere môže zostať malé množstvo vzduchu, čo však nie je dôležité, lebo ste odstránili vzduch z injekčnej ihly a dávka bude presná.

Nasadte vrchnák pera Viraferonu, injekčný roztok, viacdávkové pero, na jeho teleso tak, aby trojuholníková značka na vrchnáku smerovala oproti ukazovateľu dávky na telese pera, ako ukazuje obrázok L.



Obrázok L

Pero je teraz pripravené na nastavenie dávky. Počas ďalšieho kroku držte pero v strede jeho telesa. To umožní, aby sa tlačidlo pera mohlo voľne pohybovať, čo zaisťuje správne nastavenie dávky.

Aby ste nastavili požadovanú dávku, držte pero jednou rukou vodorovne za jeho teleso. Druhou rukou otáčajte vrchnákom pera v smere pohybu hodinových ručičiek tak, ako to ukazuje šípka na obrázku M. Uvidíte, že tlačidlo pera sa vzdáľuje od telesa a na stupnici tlačidla sa ukazuje nastavená dávka. Aby ste nastavili správnu dávku, otáčajte vrchnákom toľkokrát, koľkokrát je treba podľa nasledovnej tabuľky:

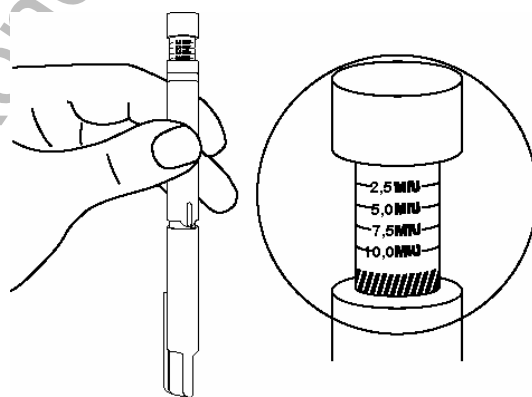
Počet "otočení" a "kliknutí"

Zodpovedajúce dávky (v miliónoch IU)
pri použití Viraferonu, injekčný roztok,
viacdávkové pero 30 miliónov IU/pero

1 plná otáčka (5 kliknutí)	2,5
6 kliknutí	3
7 kliknutí	3,5
8 kliknutí	4
9 kliknutí	4,5
2 plné otáčky (10 kliknutí)	5
11 kliknutí	5,5
12 kliknutí	6
13 kliknutí	6,5
14 kliknutí	7
3 plné otáčky (15 kliknutí)	7,5
16 kliknutí	8
17 kliknutí	8,5
18 kliknutí	9
19 kliknutí	9,5
4 plné otáčky (20 kliknutí)*	10

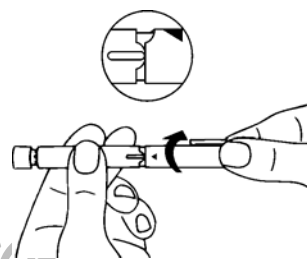
*4 plné otáčky odpovedajú maximálnej dávke, ktorá sa dá podať v jednej injekcii. Pero je určené na podanie jeho obsahu, 30 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 2,5 do 10 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 2,5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

Stupnica na tlačidlo Vám ukáže nastavenú dávku (pozri obr. N nižšie). Pre dávky, odpovedajúce plným otáčkam, stupnica má byť zarovnaná s označením správnej dávky. Pre dávky, odpovedajúce kliknutiam medzi plnými otáčkami, stupnica má byť zarovnaná medzi označeniami odpovedajúcich dávok pre plné otáčky. Teraz na nej skontrolujte, či máte nastavenú správnu dávku.



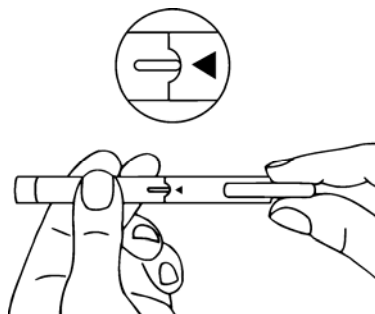
Obrázok N

Po každej plnej otáčke vrchnáka sa uistite, že trojuholníková značka na ňom je oproti ukazovateľu dávky na telese pera (pozri obr. O). Ak ste nastavili nesprávnu dávku, jednoducho otáčajte vrchnákom



Obrázok M

naspäť (proti smeru pohybu hodinových ručičiek) dovtedy, kým sa dá, až kým tlačidlo nie je úplne zatiahnuté, a potom začnite nastavovanie odznova. Keď je nastavená správna dávka, ste pripravený podať si injekciu.



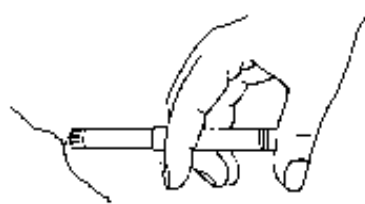
Obrázok O

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto), brucho (okrem pupka a pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena. Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Kožu na zvolenom mieste vpichu očistite a dezinfikujte. Počkajte až toto miesto uschne. Jednou rukou urobte riasu voľnej kože. Druhou rukou uchopte pero a držte ho tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože približne pod uhlom 45°.

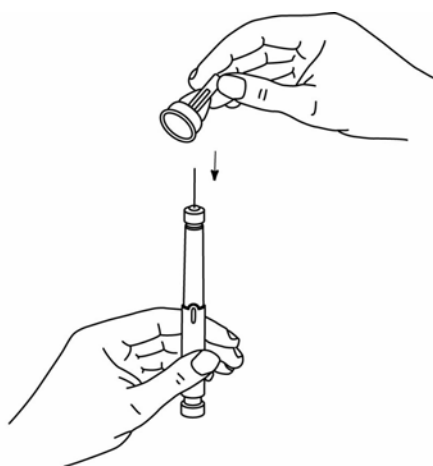
Potom úplne stlačte tlačidlo pera (pozri obr. P).



Obrázok P

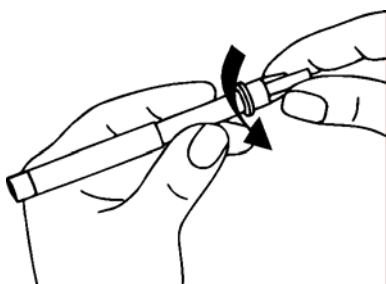
Držiac tlačidlo pera stlačené, ponechajte ihlu niekoľko sekúnd v mieste vpichu, aby sa Viraferon injekčný roztok, rozptýlil pod kožou. Potom ihlu vytiahnite.

Opatrne nasadte späť vonkajší kryt ihly (pozri obr. Q).

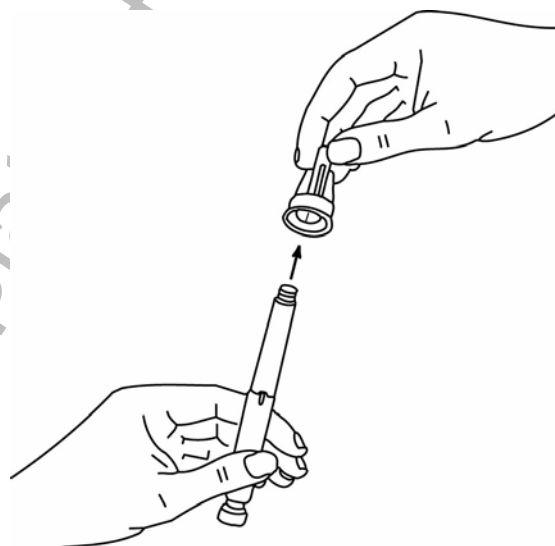


Obrázok Q

Úplne odskrutkujte ihlu spolu s krytom jej otáčaním proti smeru pohybu hodinových ručičiek tak, ako ukazuje obrázok R. Potom opatrne odstráňte ihlu aj s krytom z pera (pozri obr. S) a takto krytú ihlu zahodte.

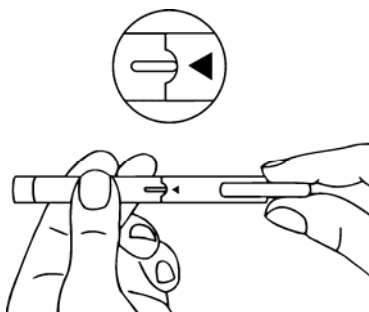


Obrázok R



Obrázok S

Znovu nasadte vrchnák na pero s trojuholníkovou značkou znovu oproti ukazovateľu dávky, ako je znázornené na obrázku T. Potom vráťte pero do chladničky.



Obrázok T

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Viraferon 60 miliónov IU injekčný roztok, viacdávkové pero Interferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Viraferon a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Viraferon
3. Ako používať Viraferon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viraferon
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRAFERON A NA ČO SA POUŽÍVA

Viraferon (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia. Viraferon sa u dospelých pacientov používa na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

Viraferon sa používa v kombinácii s ribavirínom u detí a dospievajúcich vo veku 3 rokov a starších, ktoré majú predtým neliečenú chronickú hepatitídu C.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE VIRAFERON

Nepoužívajte Viraferon

- keď ste alergický (precitlivенý) na interferón alebo na niektorú z ďalších zložiek Viraferon.
- keď máte závažnú srdcovú chorobu.
- keď máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- keď máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- keď máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- keď ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- keď ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo urobenú transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (Váš imunitný systém Vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- keď máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.

Deti a dospievajúci:

- keď ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo myšlienky na samovraždu.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Viraferonu

- keď ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri Gravidita).
- keď ste v minulosti mali závažnú nervovú alebo duševnú poruchu. Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychiatrické ochorenie, je kontraindikované (pozri "Nepoužívajte Viraferon").

- keď ste niekedy mali depresiu alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklúčenosť atď.) počas liečby Viraferonom (pozri časť 4).
- keď máte psoriázu, táto sa môže počas liečby Viraferonom zhoršiť.
- počas používania Viraferonu môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- keď sa u Vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- keď si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- keď sa u Vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- keď ste liečený aj na HIV, pozrite si, prosím, **Používanie iných liekov**.
- keď Vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte s Vaším lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Viraferonom a ribavirínom, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Viraferonu a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

V priebehu jedného roka liečby mnoho detí nerástlo alebo nepríberalo podľa očakávaní. Tento sklon sa však počas nasledujúcich 6 mesiacov po liečbe zvyčajne zvrátil, aj keď niekoľko detí sa nevrátilo k ich pôvodnej rýchlosti rastu počas prvého roka po ukončení liečby.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu Shosaikoto.

Používanie iných liekov

Viraferon môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia Váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojím lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo používaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania Viraferonu upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou anti-retrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky - acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov Viraferon a ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár Vás bude sledovať, či nemáte znaky a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou Viraferon s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viacej ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte o to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie Viraferonu s jedlom a nápojmi

Počas liečby Viraferonom Vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy. Ak Vám predpísali Viraferon v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak jestvuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v plodnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Obaja, Vy i Váš partner, musíte počas užívania ribavirínu a po dobu 4 mesiacov po ukončení liečby používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s Vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak Vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu Vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať s Vaším lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte Vy i Vaša partnerka počas vášho užívania ribavirínu a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. O tom, ako zabrániť otehotneniu, sa takisto môžete poradiť s Vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v materskom mlieku. Preto, keď užívate Viraferon, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete z tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

3. AKO POUŽÍVAŤ VIRAFERON

Váš lekár predpísal Viraferon len pre Vás a na Váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie Viraferonu podľa Vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate Viraferon sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú Vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe Vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m² 3 krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku s ribavirínom).

Lekár Vám môže predpísať inú dávku Viraferonu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. ribavirín). Ak Vám predpíšu Viraferon v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľov lieku, s ktorým sa má Viraferon kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa Vašich potrieb. Ak máte dojem, že Viraferon účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

Podkožné použitie:

Viraferon sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa Viraferon podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľov (pozri AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON na konci tejto písomnej informácie).

Jedna dávka Viraferonu sa podá každý rozvrhnutý deň. Viraferon sa podáva trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si aplikujete liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte si ho v čase pred spánkom.

Vždy užívajte Viraferon presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Neprekročte odporúčané dávkovanie a používajte ho tak dlho, ako Vám lekár predpísal.

Ak použijete viac Viraferonu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte Vášho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

Ak zabudnete užiť Viraferon

Ak si liek aplikujete sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa Viraferon v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Viraferon môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejsť všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Pri užívaní Viraferonu samotného alebo v kombinovanej liečbe s ribavirínom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia samovražedné úmysly alebo sa agresívne správali (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zbadáte zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby Vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Pediatrické použitie: Deti sú počas liečby Viraferonom a ribavirínom obzvlášť náchylné k rozvoju depresie. Ak majú deti neobvyklé prejavy správania, sú depresívne alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončite podávanie Viraferonu a bezodkladne informujte Vášho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na Viraferon. Môžete potrebovať súrnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a ťažký kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit pálenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmýšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; pomýšľanie na samovraždu, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie;

silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie, problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na Vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať súrnu lekársku pomoc. Váš lekár otestuje Vašu krv, aby sa uistil, že počty Vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík), krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach.

Na začiatku liečby Viraferonom sa môže u Vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaškami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u Vás objavia, Váš lekár Vám môže odporučiť, aby ste používali paracetamol.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, zahŕňajú:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 pacientov):

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehltnutie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

Často hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 100 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 10 pacientov):

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie dŕasna, suchosť v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgier), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (pečeňové problémy, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, zvýšená citlivosť prstov na rukách a nohách na chlad, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (najmenej u 1 z každých 10 000 pacientov, ale menej ako u 1 z každých 1 000 pacientov):
zápal pľúc.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (menej ako u 1 z každých 10 000 pacientov):

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z ďasien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej. Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovej príhody). Bezodkladne vyhľadajte Vášho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) a poruchy zubov, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku Viraferon hlásil aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy).

U niektorých pacientov sa môžu objaviť aj tu neuvedené vedľajšie účinky. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRAFERON

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Každé pero je určené na používanie maximálne počas štyroch týždňov a potom sa musí vyhodiť. Na pokrytie prípadov, že sa vrátenie pera do chladničky náhodou oneskorí, je povolené vystaviť ho, celkovo najviac 48 hodín (dva dni) počas štvortýždňového používania, teplote 25 °C.

V závislosti od vašej dávky Vám môžu v balení zostať nepoužité ihly a tampóny. Vyhod'te ich, prosím, správne a bezpečne.

Nepoužívajte Viraferon po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Nepoužívajte Viraferon ak spozorujete zmeny vo vzhľade Viraferonu.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viraferon obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b, 60 miliónov IU/pero
- Ďalšie zložky sú hydrogénfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Viraferon a obsah balenia

Viraferon je dostupný ako injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenom zásobníku.

Pero je určené na podanie jeho obsahu, 60 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 5 do 20 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

Viraferon sa dodáva v troch rôznych veľkostiach balenia:

Viraferon, 60 miliónov IU/pero, injekčný roztok:

- Balenie s 1 perom, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 perami, 24 injekčnými ihlami a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 8 perami, 96 injekčnými ihlami a 96 čistiacimi tampónmi

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
SP Europe

Výrobca:
SP Labo N.V.

73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgicko

Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana

Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

AKO SI SÁM PODAŤ VIRAFERON

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte Viraferon. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra Vás poučia, ako si sami podáte Viraferon. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

Príprava

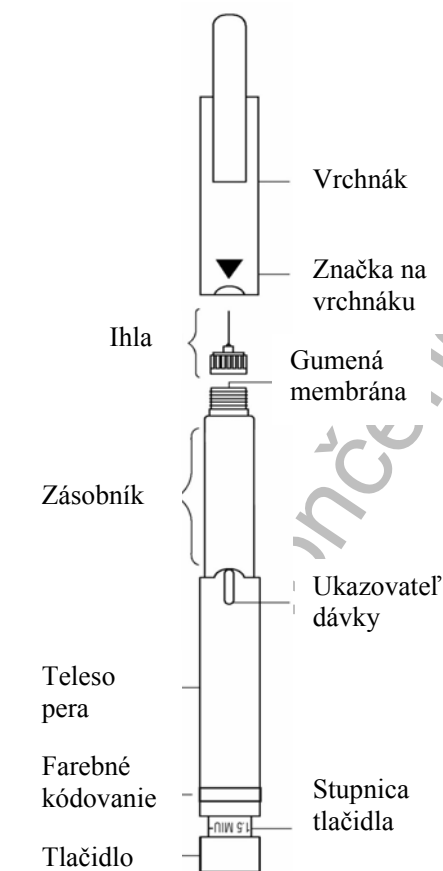
Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- Viraferon viacdávkové pero;
- injekčnú ihlu na podkožnú injekciu (dodanú v-balení);
- čistiaci tampón.

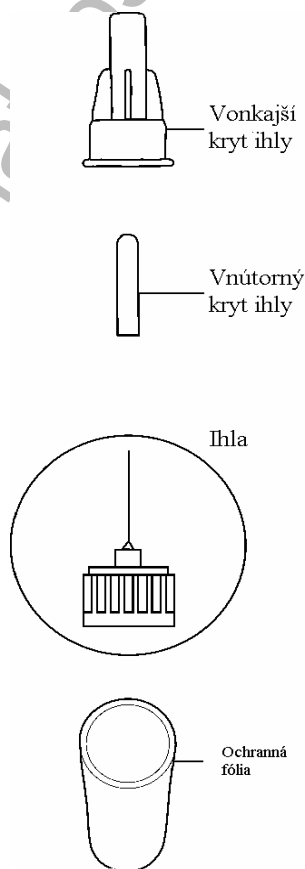
Dôkladne si umyte ruky. V balení dodané injekčné ihly použite len na Viraferon. Na podanie každej dávky použite novú injekčnú ihlu. Uistite sa, že roztok má v čase podania izbovú teplotu.

Obrázky A a B Vám ukazujú všetky časti pera a injekčnej ihly. Najdôležitejšie časti, ktoré si treba všimnúť, sú nasledovné:

- Stupnica tlačidla, ktorá ukazuje, aká dávka je nastavená.
- Ružový farebný kódový pásik a tlačidlo sú na dolnom konci pera, ak ho držíme vrchnákom nahor.
- Pero možno úplne zavrieť len vtedy, ak trojuholníková značka na jeho vrchnáku smeruje k ukazovateľu dávky na telese pera.



Obrázok A



Obrázok B

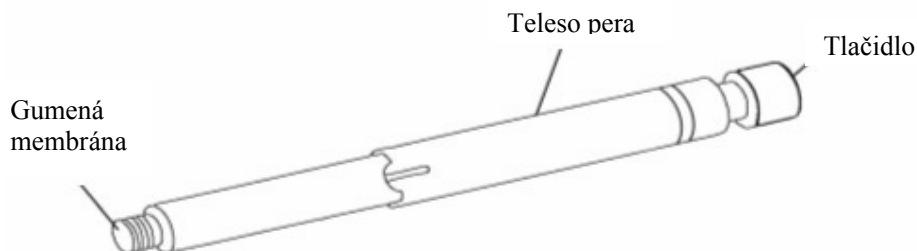
Meranie dávky Viraferonu

Pero vyberte z chladničky asi pol hodinu pred podaním lieku, aby mal roztok v pere v čase podania izbovú teplotu.

Ak ste pripravený podať si injekciu, pripravte si pero tak, ako je uvedené ďalej:

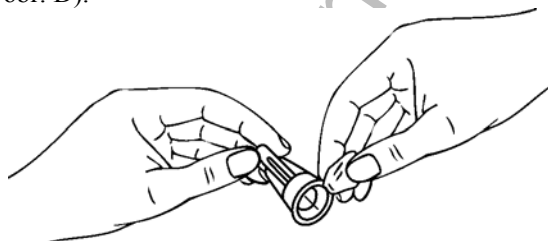
Pred použitím skontrolujte, či je injekčný roztok Viraferon číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak nevyzerá rovnomerne číry alebo ak obsahuje akékoľvek čiastočky.

Stiahnite vrchnák pera a dezinfikujte gumenú membránu pera jedným čistiacim tampónom (pozri obr. C).



Obrázok C

Odstráňte ochrannú fóliu z injekčnej ihly. Všimnite si, že po odstránení ochrannej fólie, sa odkryje opačný koniec ihly (pozri obr. D).

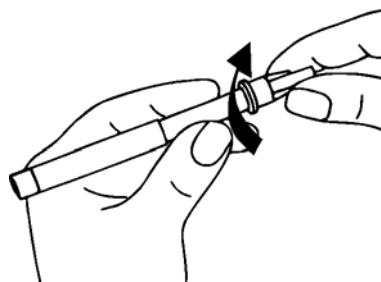


Obrázok D

Jemne nasuňte injekčnú ihlu na pero tak, ako ukazuje obr. E. (Všimnite si, že pritom zadná časť ihly prepichne gumenú membránu, ktorú ste predtým dezinfikovali). Bezpečne priskrutkujte ihlu na pero jej otáčaním v smere pohybu hodinových ručičiek (pozri obr. F).

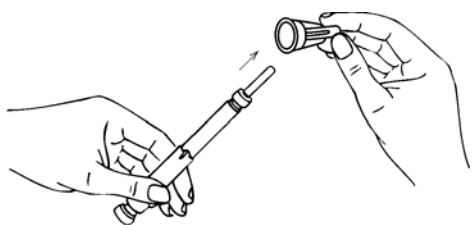


Obrázok E

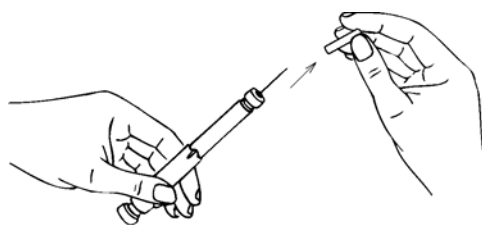


Obrázok F

Najprv stiahnite vonkajší kryt ihly (obr. G). Potom opatrne stiahnite jej vnútorný kryt, pričom si musíte uvedomiť, že ihla bude teraz nechránená (obr. H). Vonkajší kryt ihly si odložte na neskoršie použitie.



Obrázok G

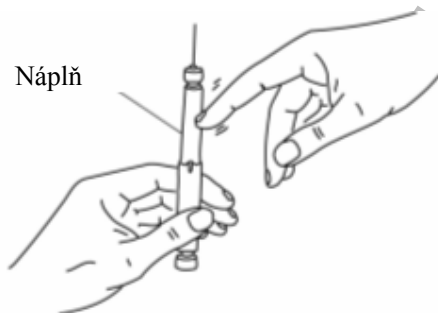


Obrázok H

Pero je teraz pripravené na použitie. Keďže sa počas jeho uchovávania môže v zásobníku a v ihle nazhromaždiť malé množstvo vzduchu, ďalším krokom je odstránenie vzduchových bublínok, čo nazývame „vystreknutie vzduchu“.

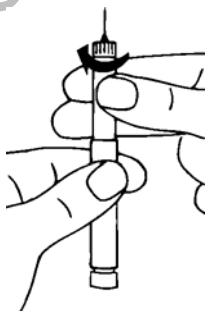
Držte Viraferon, injekčný roztok, viacdávkové pero tak, aby ihla smerovala nahor.

Prstom poklopte na zásobník tak, aby všetky vzduchové bublinky vystúpili hore, tesne pod ihlu (obr. I).



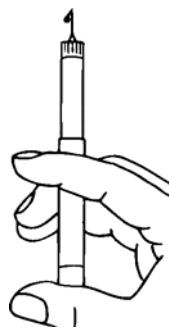
Obrázok I

Držte pero za jeho teleso a točte zásobníkom v smere, ako ukazuje šípka na obr. J (v smere pohybu hodinových ručičiek) dovtedy, kým nepocítite kliknutie.



Obrázok J

Držte pero obrátené ihlou nahor a úplne stlačte tlačidlo pera a sledujte, či sa na hrote injekčnej ihly objaví kvapka Viraferonu, injekčný roztok. (Všimnite si kvapku znázornenú na hrote injekčnej ihly na nasledujúcom obr. K).

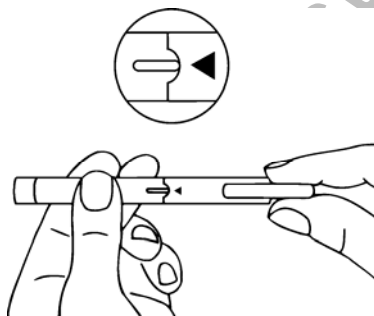


Obrázok K

Ak sa kvapka neobjaví, použite iné pero a vráťte chybné pero Vášmu dodávateľovi.

Poznámka: v pere môže zostať malé množstvo vzduchu, čo však nie je dôležité, lebo ste odstránili vzduch z injekčnej ihly a dávka bude presná.

Nasadte vrchnák pera Viraferonu, injekčný roztok, viacdávkové pero, na jeho teleso tak, aby trojuholníková značka na vrchnáku smerovala oproti ukazovateľu dávky na telese pera, ako ukazuje obrázok L.



Obrázok L

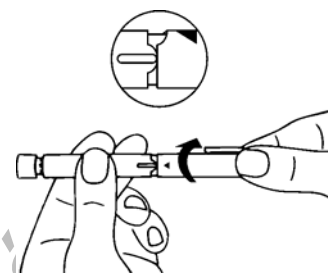
Pero je teraz pripravené na nastavenie dávky. Počas ďalšieho kroku držte pero v strede jeho telesa. To umožní, aby sa tlačidlo pera mohlo voľne pohybovať, čo zaisťuje správne nastavenie dávky.

Aby ste nastavili požadovanú dávku, držte pero jednou rukou vodorovne za jeho teleso. Druhou rukou otáčajte vrchnákom pera v smere pohybu hodinových ručičiek tak, ako to ukazuje šípka na obrázku M. Uvidíte, že tlačidlo pera sa vzdáľuje od telesa a na stupnici tlačidla sa ukazuje nastavená dávka. Aby ste nastavili správnu dávku, otáčajte vrchnákom toľkokrát, koľkokrát je treba podľa nasledovnej tabuľky:

Počet "otočení" a "kliknutí"

Zodpovedajúce dávky (v miliónoch IU)
pri použití Viraferonu, injekčný roztok,
viacdávkové pero 60 miliónov IU/pero

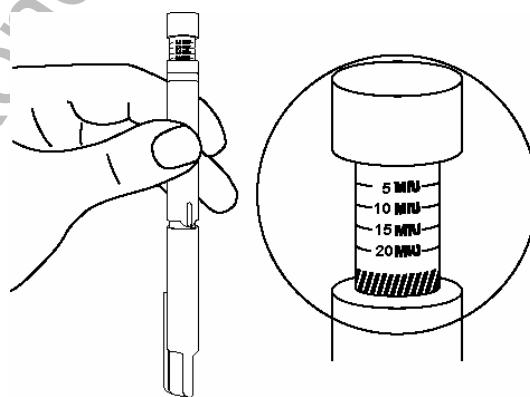
1 plná otáčka (5 kliknutí)	5
6 kliknutí	6
7 kliknutí	7
8 kliknutí	8
9 kliknutí	9
2 plné otáčky (10 kliknutí)	10
11 kliknutí	11
12 kliknutí	12
13 kliknutí	13
14 kliknutí	14
3 plné otáčky (15 kliknutí)	15
16 kliknutí	16
17 kliknutí	17
18 kliknutí	18
19 kliknutí	19
4 plné otáčky (20 kliknutí)*	20



Obrázok M

*4 plné otáčky odpovedajú maximálnej dávke, ktorá sa dá podať v jednej injekcii. Pero je určené na podanie jeho obsahu, 60 miliónov IU, v dávkach v rozmedzí od 5 do 20 miliónov IU. Z pera sa dá podať maximálne 12 dávok po 5 miliónov IU, a to počas obdobia nie dlhšieho ako 4 týždne.

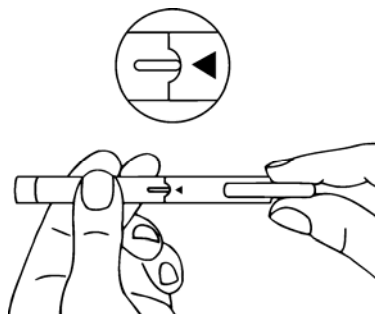
Stupnica na tlačidlo Vám ukáže nastavenú dávku (pozri obr. N nižšie). Pre dávky, odpovedajúce plným otáčkam, stupnica má byť zarovnaná s označením správnej dávky. Pre dávky, odpovedajúce kliknutiam medzi plnými otáčkami, stupnica má byť zarovnaná medzi označenia odpovedajúcich dávok pre plné otáčky. Teraz na nej skontrolujte, či máte nastavenú správnu dávku.



Obrázok N

Po každej plnej otáčke vrchnáka sa uistite, že trojuholníková značka na ňom je oproti ukazovateľu dávky na telese pera (pozri obr. O). Ak ste nastavili nesprávnu dávku, jednoducho otáčajte vrchnákom

naspäť (proti smeru pohybu hodinových ručičiek) dovtedy, kým sa dá, až kým tlačidlo nie je úplne zatiahnuté, a potom začnite nastavovanie odznova. Keď je nastavená správna dávka, ste pripravený podať si injekciu.



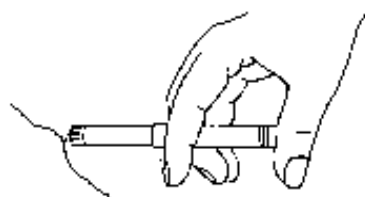
Obrázok O

Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto), brucho (u). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena. Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Kožu na zvolenom mieste vpichu očistite a dezinfikujte. Počkajte až toto miesto uschne. Jednou rukou urobte riasu voľnej kože. Druhou rukou uchopte pero a držte ho tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože približne pod uhlom 45°.

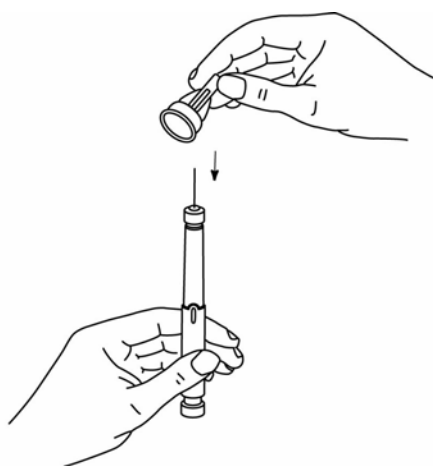
Potom úplne stlačte tlačidlo pera (pozri obr. P).



Obrázok P

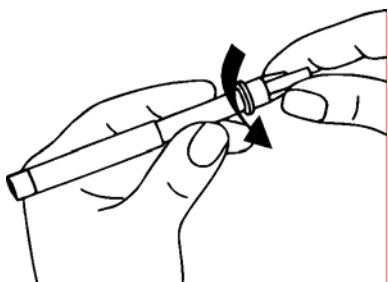
Držiac tlačidlo pera stlačené, ponechajte ihlu niekoľko sekúnd v mieste vpichu, aby sa Viraferon injekčný roztok, rozptýlil pod kožou. Potom ihlu vytiahnite.

Opatrne nasadíte späť vonkajší kryt ihly (pozri obr. Q).

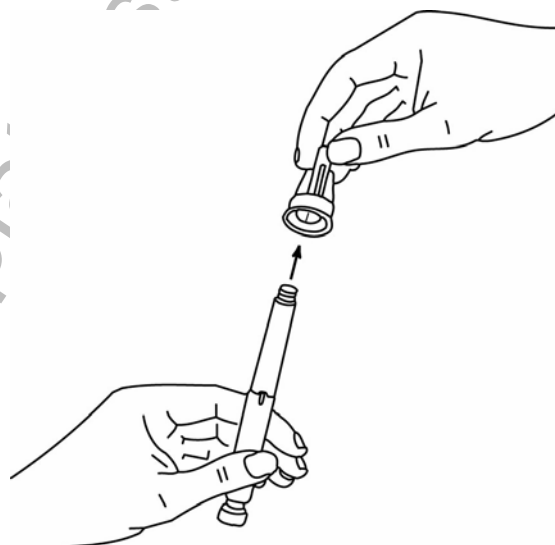


Obrázok Q

Úplne odskrutkujte ihlu spolu s krytom jej otáčaním proti smeru pohybu hodinových ručičiek tak, ako ukazuje obrázok R. Potom opatrne odstráňte ihlu aj s krytom z pera (pozri obr. S) a takto krytú ihlu zahodte.

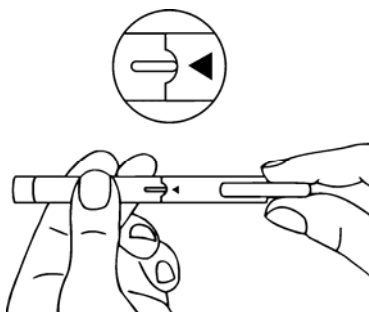


Obrázok R



Obrázok S

Znovu nasadte vrchnák na pero s trojuholníkovou značkou znovu oproti ukazovateľu dávky, ako je znázornené na obrázku T. Potom vráťte pero do chladničky.



Obrázok T