

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 1 miljon IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 miljon IE interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi.

Efter beredning innehåller 1 ml 1 miljon IE interferon alfa-2b.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Vitt till krämfärgat pulver.

Klar och färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekomenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller

återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravyt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunsuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidesjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana

symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iakttas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grå myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symptom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension.

Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasisjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidarubbningar) och avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekompensation.

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) ska övervägas för patienter som regelbundet/ återkommande får humant plasmaderiverat albumin.

Gångse åtgärder för att förebygga infektioner, som orsakats av användningen av läkemedel som beretts av humant blod eller plasma, består av val av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer och inklusion av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta, kan inte möjligheten för överföring av infektionsagens helt uteslutas när man ger läkemedel som framställts ur humant blod eller plasma. Detta gäller också okända eller nya virus och andra patogener.

Det finns inga rapporter om virusöverföringar med albumin som framställts i enlighet med europafarmakopéns specifikationer med etablerade processer.

Det rekommenderas starkt att varje gång Viraferon ges till en patient, ska produktens namn och satsnummer noteras för att behålla en koppling mellan patient och tillverkningsats av produkten.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoidadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoidaefunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoidaestimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoidadysfunktion. Vid befintlig tyreoidadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoidadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoida).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoida: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger

dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iaktas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett

effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet [§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria. angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar [§] Mycket vanlig:	Depression, insomnia, oro, emotionell labilitet*, agitation,

Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Själv mordstankar Själv mord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati Mononeuropatier, koma [§]
Ögon Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbingar, ögonsmärta Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan Vanlig: Mycket sällsynt:	Vertigo, tinnitus Hörsel förlust, hörselrubbingar
Hjärtat Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Arytmi
Blodkärl Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat [§] , pneumonit [§]
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig: Vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit

Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Frekvent urinering Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktnedgång

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärtsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatase, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNA.

Avseende säkerhet av överförbara ämnen, se avsnitt 4.4.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism ^s Hypertyroidism ^s , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi ^s , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar^s Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmordstankar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbingar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet^s Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	

Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnoré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenoré, menorragi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Virafon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunmodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m^2 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i

kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som faststälts genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick ≥ 80 % av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick < 80 % av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b ($1,5 \mu\text{g/kg/vecka}$) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon

(3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd < 800 000 IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller

intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin,
Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Human albuminlösning.

Vätska: vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning: Användes omedelbart efter beredning men kemisk och fysisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under transport och/eller för att underlätta användning i öppna sjukvården kan ej berett läkemedel, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till fyra veckor före användning. Om läkemedlet inte bereds under denna fyra-veckors period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåp för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

24 mg pulver (motsvarande 1 miljon IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av butylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen och 1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas) med 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett.

Förpackningar om 1.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Beredning av Viraferon, pulver till injektionsvätska, lösning, för parenteral administrering:

Viraferon tillhandahålls som ett pulver i styrkorna 1 miljon IE/mk för engångsbruk.

Injektionsflaskorna ska beredas med 1 ml vatten för injektionsvätskor. De beredda lösningarna är isotona för parenteral administrering.

Särskild försiktighet ska iakttas under beredning för att förhindra mikrobiell kontaminering (se bipackssedeln).

Använd en steril injektionsspruta och injektionsnål 1 ml vatten för injektionsvätskor in i injektionsflaskan med Viraferon. Skaka varsamt för att underlätta fullständig upplösning av pulvret. Den tillämpliga dosen kan sedan dras upp med en steril injektionsspruta och injiceras.

Som för alla parenterala läkemedel ska den beredda lösningen kontrolleras med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Den beredda lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000

Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 3 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 3 miljon IE interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi.

Efter beredning innehåller 1 ml 3 miljoner IE interferon alfa-2b

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Vitt till krämfärgat pulver.

Klar och färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekomenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller

återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravyt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunsuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidesjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana

symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iakttas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grå myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symptom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension.

Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasisjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidarubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekompensation.

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) ska övervägas för patienter som regelbundet/ återkommande får humant plasmaderiverat albumin.

Gångse åtgärder för att förebygga infektioner, som orsakats av användningen av läkemedel som beretts av humant blod eller plasma, består av val av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer och inklusion av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta, kan inte möjligheten för överföring av infektionsagens helt uteslutas när man ger läkemedel som framställts ur humant blod eller plasma. Detta gäller också okända eller nya virus och andra patogener.

Det finns inga rapporter om virusöverföringar med albumin som framställts i enlighet med europafarmakopéns specifikationer med etablerade processer.

Det rekommenderas starkt att varje gång Viraferon ges till en patient, ska produktens namn och satsnummer noteras för att behålla en koppling mellan patient och tillverkningsats av produkten.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoidadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoidafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoidaestimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoidadysfunktion. Vid befintlig tyreoidadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoidadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoida).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoida: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelser upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger

dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symptom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iaktas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett

effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erytrocytaplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet [§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria. angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar [§] Mycket vanlig:	Depression, insomnia, oro, emotionell labilitet*, agitation,

Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Själv mordstankar Själv mord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati Mononeuropatier, koma [§]
Ögon Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan Vanlig: Mycket sällsynt:	Vertigo, tinnitus Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Arytmi
Blodkärl Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat [§] , pneumonit [§]
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig: Vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit

Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadkramper, ryggvärk
Njurar och urinvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Frekvent urinering Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorragi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktminskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAP.

Avseende säkerhet av överförbara ämnen, se avsnitt 4.4.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism ^s Hypertyroidism ^s , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi ^s , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar^s Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmordstankar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbningar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet^s Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	

Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnoré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenoré, menorragi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunmodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m^2 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i

kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställts genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick ≥ 80 % av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick < 80 % av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b ($1,5 \mu\text{g/kg/vecka}$) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon

(3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd < 800 000 IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller

intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin,
Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Human albuminlösning.

Vätska: vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning: Användes omedelbart efter beredning men kemisk och fysisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under transport och/eller för att underlätta användning i öppna sjukvården kan ej berett läkemedel, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till fyra veckor före användning. Om läkemedlet inte bereds under denna fyra-veckors period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåp för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

24 mg pulver (motsvarande 3 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp av butylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen och 1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas) med 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett.
Förpackningar om 1

Eller

24 mg pulver (motsvarande 3 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av butylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen och 1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas)
Förpackningar om 6
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Beredning av Viraferon, pulver till injektionsvätska, lösning, för parenteral administrering:
Viraferon tillhandahålls som ett pulver i styrkorna 3 miljoner IE/ml för engångsbruk.
Injektionsflaskorna ska beredas med 1 ml vatten för injektionsvätskor. De beredda lösningarna är isotona för parenteral administrering.

Särskild försiktighet ska iakttas under beredning för att förhindra mikrobiell kontaminering (se bipacksedeln).

Använd en steril injektionsspruta och injektionsnål 1 ml vatten för injektionsvätskor in i injektionsflaskan med Viraferon. Skaka varsamt för att underlätta fullständig upplösning av pulvret. Den tillämpliga dosen kan sedan dras upp med en steril injektionsspruta och injiceras.

Som för alla parenterala läkemedel ska den beredda lösningen kontrolleras med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Den beredda lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 5 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 5 miljon IE interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi.

Efter beredning innehåller 1 ml 5 miljoner IE interferon alfa-2b

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Vitt till krämfärgat pulver.

Klar och färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekomenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller

återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravyt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunsuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana

symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iakttas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grå myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symptom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension.

Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasisjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidarubbningar) och avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekompensation.

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) ska övervägas för patienter som regelbundet/ återkommande får humant plasmaderiverat albumin.

Gångse åtgärder för att förebygga infektioner, som orsakats av användningen av läkemedel som beretts av humant blod eller plasma, består av val av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer och inklusion av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta, kan inte möjligheten för överföring av infektionsagens helt uteslutas när man ger läkemedel som framställts ur humant blod eller plasma. Detta gäller också okända eller nya virus och andra patogener.

Det finns inga rapporter om virusöverföringar med albumin som framställts i enlighet med europafarmakopéns specifikationer med etablerade processer.

Det rekommenderas starkt att varje gång Viraferon ges till en patient, ska produktens namn och satsnummer noteras för att behålla en koppling mellan patient och tillverkningsats av produkten.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoiderubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoiderubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoidadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoidafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoidestimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoiderubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoidadysfunktion. Vid befintlig tyreoidadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoidadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoida).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoida: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iaktas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger

dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symptom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttagas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivatet teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett

effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erytrocytaplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet [§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria. angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar [§] Mycket vanlig:	Depression, insomnia, oro, emotionell labilitet*, agitation,

Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Själv mordstankar Själv mord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati Mononeuropatier, koma [§]
Ögon Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbingar, ögonsmärta Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan Vanlig: Mycket sällsynt:	Vertigo, tinnitus Hörsel förlust, hörselrubbingar
Hjärtat Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Arytmi
Blodkärl Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat [§] , pneumonit [§]
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig: Vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit

Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Frekvent urinering Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktnedgång

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärtsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfat, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNA.

Avseende säkerhet av överförbara ämnen, se avsnitt 4.4.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism ^s Hypertyroidism ^s , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi ^s , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar^s Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmordstankar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbingar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet^s Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	

Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnoré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenoré, menorragi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunmodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m^2 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i

kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställts genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick ≥ 80 % av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick < 80 % av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b ($1,5 \mu\text{g/kg/vecka}$) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon

(3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd < 800 000 IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller

intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin,
Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Human albuminlösning.

Vätska: vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning: Användes omedelbart efter beredning men kemisk och fysisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under transport och/eller för att underlätta användning i öppna sjukvården kan ej berett läkemedel, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till fyra veckor före användning. Om läkemedlet inte bereds under denna fyra-veckors period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåp för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

24 mg pulver (motsvarande 5 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av butylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen och 1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas) med 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett.
Förpackningar om 1

Eller

24 mg pulver (motsvarande 5 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av butylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen och 1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas)
Förpackningar om 6
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Beredning av Viraferon, pulver till injektionsvätska, lösning, för parenteral administrering: Viraferon tillhandahålls som ett pulver i styrkorna 5 miljoner IE/ml för engångsbruk. Injektionsflaskorna ska beredas med 1 ml vatten för injektionsvätskor. De beredda lösningarna är isotona för parenteral administrering.

Särskild försiktighet ska iakttas under beredning för att förhindra mikrobiell kontaminering (se bipacksedeln).

Använd en steril injektionsspruta och injektionsnål 1 ml vatten för injektionsvätskor in i injektionsflaskan med Viraferon. Skaka varsamt för att underlätta fullständig upplösning av pulvret. Den tillämpliga dosen kan sedan dras upp med en steril injektionsspruta och injiceras.

Som för alla parenterala läkemedel ska den beredda lösningen kontrolleras med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Den beredda lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 10 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 10 miljon IE interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi.

Efter beredning innehåller 1 ml 10 miljoner IE interferon alfa-2b.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Vitt till krämfärgat pulver.

Klar och färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekomenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller

återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunsuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidesjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana

symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iakttas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grå myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension.

Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasisjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidarubbningar) och avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) ska övervägas för patienter som regelbundet/ återkommande får humant plasmaderiverat albumin.

Gångse åtgärder för att förebygga infektioner, som orsakats av användningen av läkemedel som beretts av humant blod eller plasma, består av val av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer och inklusion av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta, kan inte möjligheten för överföring av infektiönsagens helt uteslutas när man ger läkemedel som framställts ur humant blod eller plasma. Detta gäller också okända eller nya virus och andra patogener.

Det finns inga rapporter om virusöverföringar med albumin som framställts i enlighet med europafarmakopéns specifikationer med etablerade processer.

Det rekommenderas starkt att varje gång Viraferon ges till en patient, ska produktens namn och satsnummer noteras för att behålla en koppling mellan patient och tillverkningsats av produkten.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoidadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoidaefunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoidaestimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoidadysfunktion. Vid befintlig tyreoidadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoidadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoida).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoida: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iaktas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger

dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symptom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iaktas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett

effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erytrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet [§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar [§] Mycket vanlig:	Depression, insomnia, oro, emotionell labilitet*, agitation,

Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Själv mordstankar Själv mord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati Mononeuropatier, koma [§]
Ögon Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbingar, ögonsmärta Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan Vanlig: Mycket sällsynt:	Vertigo, tinnitus Hörsselförlust, hörselrubbingar
Hjärtat Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Arytmi
Blodkärl Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat [§] , pneumonit [§]
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig: Vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit

Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Frekvent urinering Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktnedgång

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärtsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatase, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

Avseende säkerhet av överförbara ämnen, se avsnitt 4.4.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism ^s Hypertyroidism ^s , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi ^s , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar^s Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmordstankar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbingar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet^s Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	

Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnoré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenoré, menorragi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Virafon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunmodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m^2 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i

kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som faststälts genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick ≥ 80 % av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick < 80 % av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b ($1,5 \mu\text{g/kg/vecka}$) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon

(3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd < 800 000 IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 75 kg.

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

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

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller

intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin,
Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Human albuminlösning.

Vätska: vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning: Användes omedelbart efter beredning men kemisk och fysisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under transport och/eller för att underlätta användning i öppna sjukvården kan ej berett läkemedel, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till fyra veckor före användning. Om läkemedlet inte bereds under denna fyra-veckors period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåp för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

24 mg pulver (motsvarande 10 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av butylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen och 1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas) med 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett.
Förpackningar om 1 och 10

Eller

24 mg pulver (motsvarande 10 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av butylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen och 1 ml vatten för injektionsvätskor i en ampull (typ I glas).
Förpackningar om 6
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Beredning av Viraferon, pulver till injektionsvätska, lösning, för parenteral administrering:
Viraferon tillhandahålls som ett pulver i styrkorna 10 miljoner IE/ml för engångsbruk.
Injektionsflaskorna ska beredas med 1 ml vatten för injektionsvätskor. De beredda lösningarna är isotona för parenteral administrering.

Särskild försiktighet ska iakttas under beredning för att förhindra mikrobiell kontaminering (se bipacksedeln).

Använd en steril injektionsspruta och injektionsnål 1 ml vatten för injektionsvätskor in i injektionsflaskan med Viraferon. Skaka varsamt för att underlätta fullständig upplösning av pulvret. Den tillämpliga dosen kan sedan dras upp med en steril injektionsspruta och injiceras.

Som för alla parenterala läkemedel ska den beredda lösningen kontrolleras med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Den beredda lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska Viraferon, injektionsvätska, lösning, för engångsbruk, innehåller 3 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 0,5 ml vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekomenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravyt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad

diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symptom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har obeserverats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasissjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoidea).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoidea: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och

eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådaskä munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölks. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska infomerats om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocytopeni, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet[§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmodstankar Självmod, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet

Vanlig:	Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar
Mycket sällsynt:	Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati
Ingen känd frekvens:	Mononeuropatier, koma [§]
Ögon	
Mycket vanlig:	Dimsyn
Vanlig:	Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta
Sällsynt:	Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan	
Vanlig:	Vertigo, tinnitus
Mycket sällsynt:	Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat	
Vanlig:	Palpitationer, takykardi
Sällsynt:	Kardiomyopati
Mycket sällsynt:	Hjärtinfarkt, hjärtischemi
Ingen känd frekvens:	Arytmi
Blodkärl	
Vanlig:	Hypertension
Mycket sällsynt:	Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanlig:	Dyspné*, hosta*
Vanlig:	Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta
Mycket sällsynt:	Lunginfiltrat [§] , pneumoni [§]
Magtarmkanalen	
Mycket vanlig:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi
Vanlig:	Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring
Mycket sällsynt:	Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött
Ingen känd frekvens:	Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar	
Vanlig:	Hepatomegali
Mycket sällsynt:	Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanlig:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning
Vanlig:	Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar
Mycket sällsynt:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta
Vanlig:	Artrit
Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Vanlig:	Frekvent uriner
Mycket sällsynt:	Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom	

vid administreringsstället Mycket vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla
Vanlig: Mycket sällsynt:	Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktninskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatase, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism [§] Hypertyroidism [§] , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi [§] , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmodtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbningsar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrade koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställdes genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick $\geq 80\%$ av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick $< 80\%$ av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/vecka}$) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 $\mu\text{g/vecka}$ baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med

genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepade dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Natriumedetat,

Natriumklorid,
M-kresol,
Polysorbat 80,
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml lösning (motsvarande 3 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen
Förpackningar om 1

Eller

0,5 ml lösning (motsvarande 3 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen
med 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett.
Förpackningar om 1, 6 eller 12.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Viraferon injektionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera Viraferon injektionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SP Europe

73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska Viraferon, injektionsvätska, lösning, för engångsbruk, innehåller 5 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 0,5 ml vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekomenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravyt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad

diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symptom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasisjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoidea).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoidea: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och

eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iaktas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan munorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådås att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iaktas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölks. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska infomerats om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet[§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmodstankar Självmod, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet

Vanlig:	Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar
Mycket sällsynt:	Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati
Ingen känd frekvens:	Mononeuropatier, koma [§]
Ögon	
Mycket vanlig:	Dimsyn
Vanlig:	Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta
Sällsynt:	Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan	
Vanlig:	Vertigo, tinnitus
Mycket sällsynt:	Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat	
Vanlig:	Palpitationer, takykardi
Sällsynt:	Kardiomyopati
Mycket sällsynt:	Hjärtinfarkt, hjärtischemi
Ingen känd frekvens:	Arytmi
Blodkärl	
Vanlig:	Hypertension
Mycket sällsynt:	Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanlig:	Dyspné*, hosta*
Vanlig:	Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta
Mycket sällsynt:	Lunginfiltrat [§] , pneumoni [§]
Magtarmkanalen	
Mycket vanlig:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi
Vanlig:	Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring
Mycket sällsynt:	Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött
Ingen känd frekvens:	Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar	
Vanlig:	Hepatomegali
Mycket sällsynt:	Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanlig:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning
Vanlig:	Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar
Mycket sällsynt:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta
Vanlig:	Artrit
Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Vanlig:	Frekvent uriner
Mycket sällsynt:	Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom	

vid administreringsstället Mycket vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla
Vanlig: Mycket sällsynt:	Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktninskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska provningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism [§] Hypertyroidism [§] , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi [§] , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmodtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbnings, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställdes genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick $\geq 80\%$ av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick $< 80\%$ av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med

genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepade dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Natriumedetat,

Natriumklorid,
M-kresol,
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml lösning (motsvarande 5 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen
Förpackningar om 1

Eller

0,5 ml lösning (motsvarande 5 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen
med 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett.
Förpackningar om 1, 6 eller 12.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Viraferon injektionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera Viraferon injektionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SP Europe

73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 10 miljoner IE/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska Viraferon, injektionsvätska, lösning, för engångsbruk, innehåller 10 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 1 ml vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekomenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravyt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad

diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symptom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symptom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har obeserverats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasissjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med mediciner. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med mediciner. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoidea).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoidea: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och

eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iaktas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådås att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iaktas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölks. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska infomerats om att de kan bli trötta, sömninga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet[§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmodstankar Självmod, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet

Vanlig:	Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar
Mycket sällsynt:	Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati
Ingen känd frekvens:	Mononeuropatier, koma [§]
Ögon	
Mycket vanlig:	Dimsyn
Vanlig:	Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta
Sällsynt:	Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan	
Vanlig:	Vertigo, tinnitus
Mycket sällsynt:	Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat	
Vanlig:	Palpitationer, takykardi
Sällsynt:	Kardiomyopati
Mycket sällsynt:	Hjärtinfarkt, hjärtischemi
Ingen känd frekvens:	Arytmi
Blodkärl	
Vanlig:	Hypertension
Mycket sällsynt:	Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanlig:	Dyspné*, hosta*
Vanlig:	Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta
Mycket sällsynt:	Lunginfiltrat [§] , pneumoni [§]
Magtarmkanalen	
Mycket vanlig:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi
Vanlig:	Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring
Mycket sällsynt:	Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött
Ingen känd frekvens:	Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar	
Vanlig:	Hepatomegali
Mycket sällsynt:	Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanlig:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning
Vanlig:	Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar
Mycket sällsynt:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta
Vanlig:	Artrit
Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Vanlig:	Frekvent uriner
Mycket sällsynt:	Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom	

vid administreringsstället Mycket vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla
Vanlig: Mycket sällsynt:	Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktninskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärtsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism [§] Hypertyroidism [§] , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi [§] , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmodtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbningsar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställts genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick $\geq 80\%$ av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick $< 80\%$ av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med

genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noggigt göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepade dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspezifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Natriumedetat,

Natriumklorid,
M-kresol,
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning (motsvarande 10 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen
Förpackningar om 1

Eller

1 ml lösning (motsvarande 10 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen
med 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett.
Förpackningar om 1, 6 eller 12
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Viraferon injektionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera Viraferon injektionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SP Europe

73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska Viraferon, injektionsvätska, lösning, för flergångsbruk, innehåller 18 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 3 ml vätska.

En ml lösning innehåller 6 miljoner IE interferon alfa-2b.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekomenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravyt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasissjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoidea).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoidea: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under

normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iaktas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symptom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iaktas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste viddas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska infomeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet[§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmodstankar Självmod, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet

Vanlig:	Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar
Mycket sällsynt:	Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati
Ingen känd frekvens:	Mononeuropatier, koma [§]
Ögon	
Mycket vanlig:	Dimsyn
Vanlig:	Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta
Sällsynt:	Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan	
Vanlig:	Vertigo, tinnitus
Mycket sällsynt:	Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat	
Vanlig:	Palpitationer, takykardi
Sällsynt:	Kardiomyopati
Mycket sällsynt:	Hjärtinfarkt, hjärtischemi
Ingen känd frekvens:	Arytmi
Blodkärl	
Vanlig:	Hypertension
Mycket sällsynt:	Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanlig:	Dyspné*, hosta*
Vanlig:	Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta
Mycket sällsynt:	Lunginfiltrat [§] , pneumoni [§]
Magtarmkanalen	
Mycket vanlig:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi
Vanlig:	Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring
Mycket sällsynt:	Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött
Ingen känd frekvens:	Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar	
Vanlig:	Hepatomegali
Mycket sällsynt:	Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanlig:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning
Vanlig:	Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar
Mycket sällsynt:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta
Vanlig:	Artrit
Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Vanlig:	Frekvent uriner
Mycket sällsynt:	Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom	

vid administreringsstället Mycket vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla
Vanlig: Mycket sällsynt:	Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktninskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism [§] Hypertyroidism [§] , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi [§] , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmodtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbningsar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrade koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnoré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställdes genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick $\geq 80\%$ av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick $< 80\%$ av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med

genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepade dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Natriumedetat,

Natriumklorid,
M-kresol,
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter att förpackningen öppnats: Kemisk och fysisk stabilitet under avsändning har visats för 28 dagar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, när den öppnats, förvaras maximalt 28 dagar vid 2°C - 8°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml lösning (motsvarande 18 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen.

Förpackningar om 1, 2 eller 12

Eller

3 ml lösning (motsvarande 18 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen med 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter.

Förpackningar om 1

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Viraferon injektionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera Viraferon injektionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska Viraferon, injektionsvätska, lösning, för flergångsbruk, innehåller 25 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 2,5 ml vätska.

En ml lösning innehåller 10 miljoner IE interferon alfa-2b.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

Viraferon kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravyt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasissjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoidea).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoidea: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under

normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttagas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttagas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska infomeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocytopeni, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet[§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmodstankar Självmod, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet

Vanlig:	Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar
Mycket sällsynt:	Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati
Ingen känd frekvens:	Mononeuropatier, koma [§]
Ögon	
Mycket vanlig:	Dimsyn
Vanlig:	Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta
Sällsynt:	Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan	
Vanlig:	Vertigo, tinnitus
Mycket sällsynt:	Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat	
Vanlig:	Palpitationer, takykardi
Sällsynt:	Kardiomyopati
Mycket sällsynt:	Hjärtinfarkt, hjärtischemi
Ingen känd frekvens:	Arytmi
Blodkärl	
Vanlig:	Hypertension
Mycket sällsynt:	Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanlig:	Dyspné*, hosta*
Vanlig:	Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta
Mycket sällsynt:	Lunginfiltrat [§] , pneumoni [§]
Magtarmkanalen	
Mycket vanlig:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi
Vanlig:	Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring
Mycket sällsynt:	Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött
Ingen känd frekvens:	Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar	
Vanlig:	Hepatomegali
Mycket sällsynt:	Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanlig:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning
Vanlig:	Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar
Mycket sällsynt:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanlig:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta
Vanlig:	Artrit
Mycket sällsynt:	Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Vanlig:	Frekvent uriner
Mycket sällsynt:	Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom	

vid administreringsstället Mycket vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla
Vanlig: Mycket sällsynt:	Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktninskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatase, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska provningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism [§] Hypertyroidism [§] , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi [§] , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmodtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbnings, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktnedgång för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfa-interferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställts genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick $\geq 80\%$ av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick $< 80\%$ av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med

genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag
Respons, totalt ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepade dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analys av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20×10^6 IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100×10^6 IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Natriumedetat,

Natriumklorid,
M-kresol,
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter att förpackningen öppnats: Kemisk och fysisk stabilitet under avsändning har visats för 28 dagar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, när den öppnats, förvaras maximalt 28 dagar vid 2°C – 8°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,5 ml lösning (motsvarande 25 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen
Förpackningar om 1, 2 eller 12

Eller

2,5 ml lösning (motsvarande 25 miljoner IE) i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen
med 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter.
Förpackningar om 1
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Viraferon injektionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera Viraferon injektionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 18 miljoner IE injektionsvätska, lösning, flerdospenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En cylinderampull innehåller 18 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 1,2 ml.

En ml innehåller 15 miljoner IE interferon alfa-2b.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 18 miljoner IE i doser som sträcker sig från 1,5 till 6 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 1,5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekompensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Flerdosutformningarna är endast avsedda för individuell patientanvändning.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna): Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom

kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts.

Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödjande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasissjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoidea).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoida: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoideadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoideadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet [§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria. angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar [§] Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmodstankar

Mycket sällsynt:	Självmod, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer
Ingen känd frekvens:	Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati Mononeuropatier, koma [§]
Ögon Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan Vanlig: Mycket sällsynt:	Vertigo, tinnitus Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Arytmi
Blodkärl Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat [§] , pneumonit [§]
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar Vanlig:	Frekvent urinering

Mycket sällsynt:	Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla
Vanlig:	Smärta vid injektionsstället
Mycket sällsynt:	Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktninskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärtsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfat, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska provningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism [§] Hypertyroidism [§] , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi [§] , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmodtankar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbingar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
Reproduktionsorgan och	

bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställdes genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick $\geq 80\%$ av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick $< 80\%$ av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/vecka}$) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 $\mu\text{g/vecka}$ baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/vecka}$) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c $\mu\text{g/vecka}$) + ribavirin	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b

				(800-1200 mg) ^d		
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag

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

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepade dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Natriumedetat,

Natriumklorid,
M-kresol,
Polysorbat 80,
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

15 månader

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har visats för 27 dagar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, när den öppnats, förvaras maximalt 27 dagar vid 2°C - 8°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,2 ml lösning (motsvarande 18 miljoner IE) i en cylinderampull (typ I glas) förseglad i ena änden med en aluminiumhätta innehållande en insats av brombutylgummi och i den andra änden med en brombutylgummikolv

med 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Förpackningar om 1, 2 eller 8

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 18 miljoner IE i doser som sträcker sig från 1,5 till 6 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 1,5 miljoner IE över en period som inte får överskrida 4 veckor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Viraferon injektionsvätska i flerdospenna injiceras subkutan efter att injektionsnålen satts på och den föreskrivna dosen ställts in.

Ta ut pennan ur kylskåpet ungefär 30 minuter före användning för att låta injektionsvätskan bli rumstempererad (inte över 25°C).

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Varje penna är avsedd för maximalt en fyraveckorsperiod och måste därefter kasseras. En ny nål ska användas för varje dos. Efter varje användning ska nålen kasseras på ett säkert sätt och pennan ställas tillbaka i kylskåpet omedelbart. Maximalt 48 timmars (två dygns) förvaring vid 25°C är tillåtet under fyraveckorsperioden för att täcka eventuella förseningar av tillbakasettandet av pennan i kylskåpet. Tillräckligt många injektionsnålar och rengöringsservetter ingår för att använda Viraferon pennan vid administrering av den minsta mätbara dosen. Instruera patienten i att alla injektionsnålar och

rengöringsservetter som blir över efter att den sista dosen tagits från pennan ska kasseras på ett säkert och lämpligt sätt.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera Viraferon injektionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 30 miljoner IE injektionsvätska, lösning, flerdospenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En cylinderrampull innehåller 30 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 1,2 ml.

En ml innehåller 25 miljoner IE interferon alfa-2b.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 30 miljoner IE i doser som sträcker sig från 2,5 till 10 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 2,5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekompensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Flerdosutformningarna är endast avsedda för individuell patientanvändning.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom

kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts.

Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödjande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasissjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoidea).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoida: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoideadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoideadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådaskä munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska infomeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet [§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria. angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar [§] Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmodstankar

Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Självmod, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati Mononeuropatier, koma [§]
Ögon Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan Vanlig: Mycket sällsynt:	Vertigo, tinnitus Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Arytmi
Blodkärl Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat [§] , pneumonit [§]
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar Vanlig:	Frekvent urinering

Mycket sällsynt:	Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktninskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärtsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfat, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAP.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska provningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism [§] Hypertyroidism [§] , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi [§] , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självordtankar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbingar, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnoré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
Reproduktionsorgan och	

bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställdes genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick $\geq 80\%$ av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick $< 80\%$ av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/vecka}$) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 $\mu\text{g/vecka}$ baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/vecka}$) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c $\mu\text{g/vecka}$) + ribavirin	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b

				(800-1200 mg) ^d		
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag

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

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepade dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspezifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Natriumedetat,

Natriumklorid,
M-kresol,
Polysorbat 80,
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

15 månader

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har visats för 27 dagar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, när den öppnats, förvaras maximalt 27 dagar vid 2°C - 8°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,2 ml lösning (motsvarande 30 miljoner IE) i en cylinderampull (typ I glas) förseglad i ena änden med en aluminiumhätta innehållande en insats av brombutylgummi och i den andra änden med en brombutylgummikolv

med 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Förpackningar om 1, 2 eller 8

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 30 miljoner IE i doser som sträcker sig från 2,5 till 10 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 2,5 miljoner IE över en period som inte får överskrida 4 veckor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Viraferon injektionsvätska i flerdospenna injiceras subkutan efter att injektionsnålen satts på och den föreskrivna dosen ställts in.

Ta ut pennan ur kylskåpet ungefär 30 minuter före användning för att låta injektionsvätskan bli rumstempererad (inte över 25°C).

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Varje penna är avsedd för maximalt en fyraveckorsperiod och måste därefter kasseras. En ny nål ska användas för varje dos. Efter varje användning ska nålen kasseras på ett säkert sätt och pennan ställas tillbaka i kylskåpet omedelbart. Maximalt 48 timmars (två dygns) förvaring vid 25°C är tillåtet under fyraveckorsperioden för att täcka eventuella förseningar av tillbakasettandet av pennan i kylskåpet. Tillräckligt många injektionsnålar och rengöringsservetter ingår för att använda Viraferon pennan vid administrering av den minsta mätbara dosen. Instruera patienten i att alla injektionsnålar och

rengöringsservetter som blir över efter att den sista dosen tagits från pennan ska kasseras på ett säkert och lämpligt sätt.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera Viraferon injektionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 60 miljoner IE injektionsvätska, lösning, flerdospenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En cylinderrampull innehåller 60 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 1,2 ml.

En ml innehåller 50 miljoner IE interferon alfa-2b.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 60 miljoner IE i doser som sträcker sig från 5 till 20 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B: Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av HBV-DNA och HbeAg), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

Kronisk hepatit C:

Vuxna patienter:

Viraferon är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda Viraferon vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

Barn och ungdomar:

Viraferon är avsedd att användas som kombinationsbehandling med ribavirin, för behandling av barn och ungdomar som är tre år och äldre, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och vilka är positiva för serum HCV-RNA. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall, med hänsyn till tecken på progredierande sjukdom såsom leverinflammation och fibros, liksom prognostiska faktorer för respons, HCV-genotyp och virusmängd. Den förväntade nyttan av behandlingen ska vägas mot de säkerhetsfynd som observeras hos barnpatienter i kliniska studier (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Flerdosutformningarna är endast avsedda för individuell patientanvändning.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Om biverkningar uppkommer under behandling med Viraferon för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med Viraferon avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

Kronisk hepatit B: Den rekommenderade doseringen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar $< 1500/\text{mm}^3$, granulocyter $< 1000/\text{mm}^3$, trombocyter $< 100000/\text{mm}^3$). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni ($< 1200/\text{mm}^3$), svår neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svår trombocytopeni ($< 70000/\text{mm}^3$).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med Viraferon avbrytas.

Kronisk hepatit C: Viraferon ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

Barn som är 3 år och äldre och ungdomar: Interferon alfa-2b 3 MIE/m² ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barnpatienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning).

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna):
Viraferon ges i kombination med ribavirin.

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under 6 månader.

Tidigare obehandlade patienter (naiva):

Vuxna: Effekten av Viraferon förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart Viraferon ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

Viraferon i kombination med ribavirin:

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med Viraferon i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något kvarstående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

Enbart Viraferon:

Den optimala durationen av behandlingen med Viraferon är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader tillråds.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart Viraferon under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

Barn och ungdomar: Effekten och säkerheten av Viraferon i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Virologiskt svar definieras som en frånvaro av detekterbart HCV-RNA vid 12 veckors behandling. Behandlingen ska utsättas hos dessa patienter.

Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Virologiskt svar efter 1 års behandling och 6 månaders uppföljning var 36 % för genotyp 1 och 81 % för genotyp 2/3/4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom (t.ex. instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arrytmijsjukdomar).
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om interferon alfa-2b ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla patienter:

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Viraferon och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Viraferon i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom

kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Viraferon avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts.

Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med Viraferon. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med Viraferon avbryts. Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med Viraferon ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symptom progredierar.

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med Viraferon och kan kräva understödande behandling.

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår Viraferon behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

Viraferon ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t.ex. tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symptom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Okulära biverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexudat och obstruktion i retinalartär eller -ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med Viraferon måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med Viraferon rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av Viraferon ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symptomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av Viraferon.

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver Viraferonbehandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med Viraferon avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasissjukdom och sarkoidos, rekommenderas användningen av Viraferon hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symptom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Behandling med Viraferon ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Kronisk hepatit C:

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Monoterapi: I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med Viraferon tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där Viraferonbehandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken Viraferon kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med Viraferon mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående Viraferon behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symptom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan Viraferonbehandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att Viraferon behandlingen avbrutits (se även Barn och ungdomar, Övervakning av tyreoidea).

Kompletterande övervakning specifik för barn och ungdomar

Övervakning av tyreoida: Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av TSH. Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med Viraferon påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med Viraferon kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidealysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Tillväxt och utveckling: Under en 1 år lång behandling observerades en tillväxthämmande effekt av såväl vikt som längdutveckling (9 % minskning av medelpercentil för linjär tillväxt och en 13 % minskning av medelpercentil för viktökning). En generell återhämtning av dessa negativa effekter sågs under den 6 månader långa uppföljningen efter behandlingen. Interimsdata från en uppföljande långtidsstudie visade emellertid att 12 (14 %) av 84 barn hade en > 15 percentils minskning av den linjära tillväxthastigheten, av vilka 5 (6 %) barn hade en > 30 percentils minskning trots att de hade varit utan behandling i mer än 1 år. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat har dessutom visat en mindre dosrelaterad minskning i total tillväxt hos neonatala råttor, som fick ribavirin (se avsnitt 5.3). Risk/nytta effekten av den kombinerade användningen av interferon alfa-2b och ribavirin ska därför bedömas hos yngre barn innan behandling påbörjas. Läkare ombedes följa tillväxten hos barn som tar ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. Det finns inga data på långtidseffekter på tillväxt och utveckling och på sexuell mognad.

Samtidig HCV-/hiv-infektion: Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iaktas när Viraferon och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådås att skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorieprover:

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med Viraferon.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med Viraferon till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med Viraferon fortsätta, såvida inte tecken och symptom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska leverfunktionstester: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin övervakas med tvåveckorsintervall.

Effekter på fertilitet: Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av Viraferon.

Interaktioner mellan Viraferon och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttas när Viraferon ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med Viraferon. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

(Se även produktresumén för ribavirin om Viraferon ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.)

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Viraferon ska användas med försiktighet hos fertila män. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Viraferon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning upphöra innan behandlingen påbörjas.

Kombinationsbehandling med ribavirin: Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Ribavirinbehandling är kontraindicerad till kvinnor som är gravida. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar Viraferon i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder och deras partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter och deras kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med Viraferon och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om Viraferon ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m²/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m²/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE Viraferon tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av Viraferon som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Pneumoni [§]
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
Immunsystemet [§] Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria. angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi [§]
Endokrina systemet Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypotyroidism [§] , hypertyroidism [§] Diabetes, förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi [§] , ökad aptit
Psykiska störningar [§] Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmodstankar

Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Självmod, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Förändring av det mentala tillståndet [§]
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati, neuropati, polyneuropati Mononeuropatier, koma [§]
Ögon Mycket vanlig: Vanlig: Sällsynt:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar [§] , retinopatier (inklusive maculaödem), obstruktion av retinalartär eller -ven [§] , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexudat [§]
Öron och balansorgan Vanlig: Mycket sällsynt:	Vertigo, tinnitus Hörsselförlust, hörselrubbningar
Hjärtat Vanlig: Sällsynt: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Arytmi
Blodkärl Vanlig: Mycket sällsynt:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension [§]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat [§] , pneumonit [§]
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad periodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom [§]
Lever och gallvägar Vanlig: Mycket sällsynt:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) [§] , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig: Vanlig: Mycket sällsynt:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
Njurar och urinvägar Vanlig:	Frekvent urinering

Mycket sällsynt:	Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanlig:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala förändringar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla
Vanlig:	Smärta vid injektionsstället
Mycket sällsynt:	Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
Undersökningar Mycket vanlig:	Viktninskning

*Dessa händelser var bara vanliga med Viraferon som monoterapi

[§]Se avsnitt 4.4

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart Viraferon.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyroideaförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfat, LD, serumkreatinin och serumurea. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAP.

Barnpopulationer

Barn och ungdomar – kronisk hepatit C

I kliniska studier på 118 barn eller ungdomar mellan 3 och 16 år avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barnpopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd (9 % genomsnittlig percentil minskning av tillväxthastigheten) och vikt (13 % genomsnittlig percentil minskning) sågs under behandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar på barn. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska provningar på barn Mycket vanlig ($\geq 1/10$) - Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer Mycket vanlig: Vanlig:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad Vanlig:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet Mycket vanlig: Vanlig:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet Mycket vanlig: Vanlig:	Hypotyroidism [§] Hypertyroidism [§] , virilism
Metabolism och nutrition Mycket vanlig: Vanlig:	Anorexi Hypertriglyceridemi [§] , hyperuricemi, ökad aptit
Psykiska störningar[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självmodtankar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbnings, onormala drömmar, apati
Centrala och perifera nervsystemet[§] Mycket vanlig: Vanlig:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
Ögon Vanlig:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
Blodkärl Vanlig:	Raynauds sjukdom, vallningar, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanlig:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnoré, nysningar
Magtarmkanalen Mycket vanlig: Vanlig:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
Lever och gallvägar Vanlig:	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad Mycket vanlig: Vanlig:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanlig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar Vanlig:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
Reproduktionsorgan och	

bröstkörtel Vanlig:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanlig: Vanlig:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber [§] , influensaliknande symptom [§] , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
Undersökningar Mycket vanlig:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) [§]
Skador och förgiftningar Vanlig:	Hudlaceration

[§]Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, cytokiner och immunmodulerande medel, interferoner, interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

Viraferon är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos Viraferon uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar $2,6 \times 10^8$ IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15000 och 21000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. Viraferon har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ I interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

Kronisk hepatit B:

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

Kronisk hepatit C:

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det kvarstående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % kvarstående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Vuxna patienter: Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart Viraferon eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som kvarstående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställdes genom ett positivt HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

Viraferon gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma kvarstående virologiskt svar. Kvarstående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med Viraferon enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med Viraferon och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av Viraferon vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av Viraferon + ribavirin, jämfört med Viraferon enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med Viraferon + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick Viraferon i kombination med ribavirin och fick $\geq 80\%$ av sin behandling ett högre kvarstående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick $< 80\%$ av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Kvarstående virologiskt svar med Viraferon + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R Viraferon (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick Viraferon plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) plus ribavirin (800 mg/dag) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt) eller Viraferon (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

Tabell 4 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Viraferon i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/vecka) + ribavirin	Viraferon (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-värde ^b

				(800-1200 mg) ^d		
Alla	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

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 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.

Patienter med recidiv: Totalt 345 patienter som fått recidiv efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med Viraferon monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till Viraferon behandlingen jämfört med Viraferon enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet. 462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med kvarstående svar fick återfall under denna studie. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Kliniska studier hos barnpatienter med kronisk hepatit C:

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med fick Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. Kvarstående virologiskt svar hos barn och ungdomar var jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

Tabell 5. Virologiskt svar hos tidigare obehandlade barnpatienter	
	Viraferon 3 MIE/m² 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag

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

*Antal (%) patienter

1. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Viraferon studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m² eller 10 miljoner IE/m² givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m² givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara. C_{max} uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Barn och ungdomar: Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Viraferon injektion och ribavirin kapslar till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 6**. Farmakokinetiken för Viraferon och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 6. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepade dosering av Viraferon och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Viraferon 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för Viraferon

Analyser av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick Viraferon i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspezifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10⁶ IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m². Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m²). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende (se avsnitt 4.4 och produktresumén för Rebetol om Viraferon kommer att administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Natriumedetat,

Natriumklorid,
M-kresol,
Polysorbat 80,
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

15 månader

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har visats för 27 dagar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, när den öppnats, förvaras maximalt 27 dagar vid 2°C - 8°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,2 ml lösning (motsvarande 60 miljoner IE) i en cylinderampull (typ I glas) förseglad i ena änden med en aluminiumhätta innehållande en insats av brombutylgummi och i den andra änden med en brombutylgummikolv

med 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Förpackningar om 1, 2 eller 8

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 60 miljoner IE i doser som sträcker sig från 5 till 20 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 5 miljoner IE över en period som inte får överskrida 4 veckor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

Viraferon injektionsvätska i flerdospenna injiceras subkutan efter att injektionsnålen satts på och den föreskrivna dosen ställts in.

Ta ut pennan ur kylskåpet ungefär 30 minuter före användning för att låta injektionsvätskan bli rumstempererad (inte över 25°C).

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar Viraferon”).

Varje penna är avsedd för maximalt en fyraveckorsperiod och måste därefter kasseras. En ny nål ska användas för varje dos. Efter varje användning ska nålen kasseras på ett säkert sätt och pennan ställas tillbaka i kylskåpet omedelbart. Maximalt 48 timmars (två dygns) förvaring vid 25°C är tillåtet under fyraveckorsperioden för att täcka eventuella förseningar av tillbakasettandet av pennan i kylskåpet. Tillräckligt många injektionsnålar och rengöringsservetter ingår för att använda Viraferon pennan vid administrering av den minsta mätbara dosen. Instruera patienten i att alla injektionsnålar och

rengöringsservetter som blir över efter att den sista dosen tagits från pennan ska kasseras på ett säkert och lämpligt sätt.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera Viraferon injektionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 mars 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 23 maj 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DET AKTIVA INNEHÅLLSÄMNET OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DET AKTIVA INNEHÅLLSÄMNET OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiva innehållsämnet av biologiskt ursprung

SP (Brinny) Company
Innishannon, County Cork
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Viraferon 1 miljon IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 miljon IE interferon alfa-2b och ger 1 miljon IE interferon alfa-2b per ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glycin, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat och human albuminlösning
En ampull med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 miljon IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Efter beredning ska den beredda lösningen användas omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 1 MIE pulver

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 1 miljon IE/ml pulver till injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 miljon IE/ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 3 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 3 miljoner IE interferon alfa-2b och ger 3 miljoner IE
interferon alfa-2b per ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glycin, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat och human
albuminlösning
En ampull med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

3 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett
6 injektionsflaskor med pulver och 6 ampuller med vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Efter beredning ska den beredda lösningen användas omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i
kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/002 1 injektionsflaska
EU/1/99/128/003 6 injektionsflaskor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Viraferon 3 MIE pulver

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 3 miljoner IE/ml pulver till injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 miljoner IE/ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 5 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 5 miljoner IE interferon alfa-2b och ger 5 miljoner IE
interferon alfa-2b per ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glycin, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat och human
albuminlösning
En ampull med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖDORLEK

5 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett
6 injektionsflaskor med pulver och 6 ampuller med vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGRÖDORLEK

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Efter beredning ska den beredda lösningen användas omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i
kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/004 1 injektionsflaska
EU/1/99/128/005 6 injektionsflaskor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Viraferon 5 MIE pulver

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 5 miljoner IE/ml pulver till injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 miljoner IE/ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Viraferon 10 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 10 miljoner IE interferon alfa-2b och ger 10 miljoner IE interferon alfa-2b per ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glycin, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat och human albuminlösning
En ampull med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

10 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett
6 injektionsflaskor med pulver och 6 ampuller med vätska
10 injektionsflaskor med pulver, 10 ampuller med vätska, 10 injektionssprutor, 20 injektionsnålar
och 10 rengöringsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Efter beredning ska den beredda lösningen användas omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/006 1 injektionsflaska
EU/1/99/128/007 6 injektionsflaskor
EU/1/99/128/008 10 injektionsflaskor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Viraferon 10 MIE pulver

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 10 miljoner IE/ml pulver till injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 miljoner IE/ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till ampull med vätska****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska till Viraferon
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 3 miljoner IE interferon alfa-2b i 0,5 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska
1 injektionsflaska för engångsbruk
1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor, 12 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/009 1 injektionsflaska för engångsbruk

EU/1/99/128/010 1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett

EU/1/99/128/011 6 injektionsflaskor för engångsbruk

EU/1/99/128/012 12 injektionsflaskor för engångsbruk

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 3 MIE injektionsvätska

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 miljoner IE/0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 5 miljoner IE interferon alfa-2b i 0,5 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska
1 injektionsflaska för engångsbruk
1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor, 12 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/013 1 injektionsflaska för engångsbruk

EU/1/99/128/014 1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett

EU/1/99/128/015 6 injektionsflaskor för engångsbruk

EU/1/99/128/016 12 injektionsflaskor för engångsbruk

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 5 MIU injektionsvätska

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 miljoner IE/0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 10 miljoner IE/ml injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 10 miljoner IE interferon alfa-2b i 1 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 miljoner IE/ml injektionsvätska
1 injektionsflaska för engångsbruk
1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor, 12 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/017 1 injektionsflaska för engångsbruk

EU/1/99/128/018 1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett

EU/1/99/128/019 6 injektionsflaskor för engångsbruk

EU/1/99/128/020 12 injektionsflaskor för engångsbruk

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 10 MIE injektionsvätska

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 10 miljoner IE/ml injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 miljoner IE/1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 18 miljoner IE interferon alfa-2b i 3 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska
1 injektionsflaska för flergångsbruk
1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
2 injektionsflaskor för flergångsbruk
12 injektionsflaskor för flergångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/021 1 injektionsflaska för flergångsbruk
EU/1/99/128/022 1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter
EU/1/99/128/023 2 injektionsflaskor för flergångsbruk
EU/1/99/128/024 12 injektionsflaskor för flergångsbruk

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 18 MIE injektionsvätska

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

18 miljoner IE/3 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 25 miljoner IE interferon alfa-2b i 2,5 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska
1 injektionsflaska för flergångsbruk
1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
2 injektionsflaskor för flergångsbruk
12 injektionsflaskor för flergångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/025 1 injektionsflaska för flergångsbruk
EU/1/99/128/026 1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter
EU/1/99/128/027 2 injektionsflaskor för flergångsbruk
EU/1/99/128/028 12 injektionsflaskor för flergångsbruk

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 25 MIE injektionsvätska

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till injektionsflaska****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska
interferon alfa-2b
SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

25 miljoner IE/2,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 18 miljoner IE injektionsvätska flerdospenna
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En penna innehåller 18 miljoner IE interferon alfa-2b i 1,2 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

18 miljoner IE injektionsvätska flerdospenna
1 penna, 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
2 pennor, 24 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
8 pennor, 96 injektionsnålar och 96 rengöringsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/029 1 penna

EU/1/99/128/030 2 pennor

EU/1/99/128/031 8 pennor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 18 MIE penna

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till penna****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 18 miljoner IE injektionsvätska flerdospenna
interferon alfa-2b
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

18 miljoner IE/penna

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Viraferon 30 miljoner IE injektionsvätska i en flerdospenna
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En penna innehåller 30 miljoner IE interferon alfa-2b i 1,2 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 miljoner IE injektionsvätska i en flerdospenna
1 penna, 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
2 pennor, 24 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
8 pennor, 96 injektionsnålar och 96 rengöringsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/032 1 penna

EU/1/99/128/033 2 pennor

EU/1/99/128/034 8 pennor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 30 MIE penna

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**Etikett till penna****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 30 miljoner IE injektionsvätska flerdospenna
interferon alfa-2b
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 miljoner IE/penna

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Viraferon 60 miljoner IE injektionsvätska flerdospenna
interferon alfa-2b

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En penna innehåller 60 miljoner IE interferon alfa-2b i 1,2 ml vätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 miljoner IE injektionsvätska flerdospenna
1 penna, 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
2 pennor, 24 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
8 pennor, 96 injektionsnålar och 96 rengöringsservetter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/128/035 1 penna

EU/1/99/128/036 2 pennor

EU/1/99/128/037 8 pennor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Viraferon 60 MIE penna

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett till penna****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Viraferon 60 miljoner IE injektionsvätska flerdospenna
interferon alfa-2b
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

60 miljoner IE/penna

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 1 miljon IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsigheit. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

Viktig information om några innehållsämnen i Viraferon

Din läkare kan rekommendera att du överväger vaccinering mot hepatit A och B om du regelbundet/återkommande får albumin framställt från human plasma.

Detta läkemedel innehåller human albuminlösning som ett hjälpämne. När läkemedel framställs av humant blod eller plasma vidtas vissa åtgärder för att förebygga att infektioner överförs till patienter. Dessa omfattar noggrant val av donatorer av blod och plasma för att säkerställa att de som kan bära på en infektion utesluts och att varje donation eller ihopsamlad plasmamängd testas med avseende på tecken på virus/infektion. Tillverkare av dessa produkter kan också inkludera tillverkningssteg vid bearbetningen av blodet eller plasman som inaktiverar eller tar bort viruset. Trots dessa åtgärder kan risken för att överföra en infektion när läkemedel ges, vilka framställs av humant blod eller plasma, inte helt uteslutas. Detta gäller också okända eller nya virus eller andra typer av infektioner.

Det finns inga rapporter om virusinfektioner med albumin som framställts i enlighet med europafarmakopéns specifikationer med etablerade processer.

Det rekommenderas starkt att varje gång du får en dos av Viraferon, ska produktens namn och satsnummer noteras för att upprätthålla en förteckning över de satser som använts.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urinering, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare):

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagkänsla, huvudvärk, viktninskning, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfäddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare):

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnighet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, darrningar, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare):
lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmkramp, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan det icke-beredda läkemedlet förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till fyra veckor före användning. Om läkemedlet inte används under denna fyra-veckors period, ska det kasseras.

Lösningen ska användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart måste den förvaras vid 2°C - 8°C i kylskåp och användas inom 24 timmar.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.
Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 1 miljon IE/ml.
- Övriga innehållsämnen är glycin, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat och human albuminlösning.
- Vätska: vatten för injektionsvätskor 1 ml/ampull

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Det vita till krämfärgade pulvret är förpackat i en 2 ml injektionsflaska av glas och den klara och färglösa spädningsvätskan är förpackad i en 2 ml glasampull med 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Тел.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 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

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40

LT-08124 Vilnius

Tel. + 370 52 101868

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAHERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon pulver till injektionsvätska;
- en ampull med vätska för Viraferon (1 ml vatten för injektionsvätskor);
- en 2 ml spruta;
- en lång nål (till exempel 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) för att sätta till vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med Viraferon pulver;
- en kort nål (till exempel 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) för den subkutana injektionen;
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beredning av Viraferon pulver till injektionsvätska, lösning

Ta bort skyddet från injektionsflaskan med Viraferon. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan med en rengöringsservett. Du kan spara servetten för att rengöra huden där du ska injicera. Ta ut sprutan ur förpackningen. Rör inte sprutspetsen. Ta den långa nålen och sätt fast den ordentligt på spetsen på sprutan. Ta bort nålskyddet utan att röra nålen och håll kvar sprutan med nålen i handen. Knacka försiktigt på toppen av ampullen med vätska för att försäkra dig om att all vätska är i botten av ampullen. Bryt av toppen på ampullen. För ner nålen i ampullen och dra upp all vätska.

För att bereda Viraferon lösning, för ner nålen genom gummiproppen på injektionsflaskan med Viraferon. Placera sen försiktigt nålspetsen mot injektionsflaskans glasvägg utan att vidröra den rengjorda proppen på injektionsflaskan med dina händer.

Injicera långsamt lösningen genom att rikta strålen mot glasväggen på injektionsflaskan för att undvika att det bildas luftbubblor. Rikta inte strålen mot det vita pulvret på botten av injektionsflaskan. För att lösa upp det vita pulvret roteras injektionsflaskan med Viraferon försiktigt med nålen kvar i flaskan till dess att innehållet löst sig fullständigt. Skaka inte. Om luftbubblor bildas, vänta tills lösningen har stannat och alla bubblor har stigit till ytan av lösningen och försvunnit innan du drar upp din dos från injektionsflaskan. Lösningen ska användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart måste den förvaras vid 2°C - 8°C i kylskåp och användas inom 24 timmar.

Beräkning av dosen Viraferon från det beredda pulvret till injektionsvätska, lösning

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i den beredda lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos i sprutan som din läkare ordinerat.

Håll sprutan med nålen i injektionsflaskan pekande uppåt, ta bort sprutan från den långa nålen med nålen kvar i flaskan och utan att röra sprutspetsen. Ta den korta nålen och placera den ordentligt på sprutan. Ta bort nålskyddet från nålen och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök den beredda lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda

detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.
Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner.

Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan, ampullen och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 3 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

Viktig information om några av innehållsämnen i Viraferon

Din läkare kan rekommendera att du överväger vaccinering mot hepatit A och B om du regelbundet/återkommande får albumin framställt från human plasma.

Detta läkemedel innehåller human albuminlösning som ett hjälpämne. När läkemedel framställs av humant blod eller plasma vidtas vissa åtgärder för att förebygga att infektioner överförs till patienter. Dessa omfattar noggrant val av donatorer av blod och plasma för att säkerställa att de som kan bära på en infektion utesluts och att varje donation eller ihopsamlad plasmamängd testas med avseende på tecken på virus/infektion. Tillverkare av dessa produkter kan också inkludera tillverkningssteg vid bearbetningen av blodet eller plasman som inaktiverar eller tar bort viruset. Trots dessa åtgärder kan risken för att överföra en infektion när läkemedel ges, vilka framställs av humant blod eller plasma, inte helt uteslutas. Detta gäller också okända eller nya virus eller andra typer av infektioner.

Det finns inga rapporter om virusinfektioner med albumin som framställts i enlighet med europafarmakopéns specifikationer med etablerade processer.

Det rekommenderas starkt att varje gång du får en dos av Viraferon, ska produktens namn och satsnummer noteras för att upprätthålla en förteckning över de satser som använts.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfåddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urinering, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare):

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagkänsla, huvudvärk, viktninskning, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare):

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnighet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, darrningar, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare):
lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmkrämper, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktninskning, ledvärk och –svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranen i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan det icke-beredda läkemedlet förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till fyra veckor före användning. Om läkemedlet inte används under denna fyra-veckors period, ska det kasseras.

Lösningen ska användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart måste den förvaras vid 2°C - 8°C i kylskåp och användas inom 24 timmar.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut. Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 3 miljoner IE/ml.
- Övriga innehållsämnen är glycin, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat och human albuminlösning.
- Vätska: vatten för injektionsvätskor 1 ml/ampull

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Det vita till krämfärgade pulvret är förpackat i en 2 ml injektionsflaska av glas och den klara och färglösa spädningsvätskan är förpackad i en 2 ml glasampull.

Viraferon finns tillgängligt i två förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, 1 ampull med vatten för injektionsvätskor, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska och 6 ampuller med vatten för injektionsvätskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva**Norge**

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAHERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon pulver till injektionsvätska;
- en ampull med vätska för Viraferon (1 ml vatten för injektionsvätskor);
- en 2 ml spruta;
- en lång nål (till exempel 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) för att sätta till vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med Viraferon pulver;
- en kort nål (till exempel 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) för den subkutana injektionen;
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beredning av Viraferon pulver till injektionsvätska, lösning

Ta bort skyddet från injektionsflaskan med Viraferon. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan med en rengöringsservett. Du kan spara servetten för att rengöra huden där du ska injicera. Ta ut sprutan ur förpackningen. Rör inte sprutspetsen. Ta den långa nålen och sätt fast den ordentligt på spetsen på sprutan. Ta bort nålskyddet utan att röra nålen och håll kvar sprutan med nålen i handen. Knacka försiktigt på toppen av ampullen med vätska för att försäkra dig om att all vätska är i botten av ampullen. Bryt av toppen på ampullen. För ner nålen i ampullen och dra upp all vätska.

För att bereda Viraferon lösning, för ner nålen genom gummiproppen på injektionsflaskan med Viraferon. Placera sen försiktigt nålspetsen mot injektionsflaskans glasvägg utan att vidröra den rengjorda proppen på injektionsflaskan med dina händer.

Injicera långsamt lösningen genom att rikta strålen mot glasväggen på injektionsflaskan för att undvika att det bildas luftbubblor. Rikta inte strålen mot det vita pulvret på botten av injektionsflaskan. För att lösa upp det vita pulvret roteras injektionsflaskan med Viraferon försiktigt med nålen kvar i flaskan till dess att innehållet löst sig fullständigt. Skaka inte. Om luftbubblor bildas, vänta tills lösningen har stannat och alla bubblor har stigit till ytan av lösningen och försvunnit innan du drar upp din dos från injektionsflaskan. Lösningen ska användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart måste den förvaras vid 2°C - 8°C i kylskåp och användas inom 24 timmar.

Beräkning av dosen Viraferon från det beredda pulvret till injektionsvätska, lösning

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i den beredda lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos i sprutan som din läkare ordinerat.

Håll sprutan med nålen i injektionsflaskan pekande uppåt, ta bort sprutan från den långa nålen med nålen kvar i flaskan och utan att röra sprutspetsen. Ta den korta nålen och placera den ordentligt på sprutan. Ta bort nålskyddet från nålen och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök den beredda lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda

detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.
Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner.

Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan, ampullen och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 5 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (långt antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

Viktig information om några innehållsämnen i Viraferon

Din läkare kan rekommendera att du överväger vaccinering mot hepatit A och B om du regelbundet/återkommande får albumin framställt från human plasma.

Detta läkemedel innehåller human albuminlösning som ett hjälpämne. När läkemedel framställs av humant blod eller plasma vidtas vissa åtgärder för att förebygga att infektioner överförs till patienter. Dessa omfattar noggrant val av donatorer av blod och plasma för att säkerställa att de som kan bära på en infektion utesluts och att varje donation eller ihopsamlad plasmamängd testas med avseende på tecken på virus/infektion. Tillverkare av dessa produkter kan också inkludera tillverkningssteg vid bearbetningen av blodet eller plasman som inaktiverar eller tar bort viruset. Trots dessa åtgärder kan risken för att överföra en infektion när läkemedel ges, vilka framställs av humant blod eller plasma, inte helt uteslutas. Detta gäller också okända eller nya virus eller andra typer av infektioner.

Det finns inga rapporter om virusinfektioner med albumin som framställts i enlighet med europafarmakopéns specifikationer med etablerade processer.

Det rekommenderas starkt att varje gång du får en dos av Viraferon, ska produktens namn och satsnummer noteras för att upprätthålla en förteckning över de satser som använts.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfåddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urinering, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare):

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagkänsla, huvudvärk, viktninskning, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare):

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnighet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, darrningar, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare):
lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmkrämper, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranen i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan det icke-beredda läkemedlet förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till fyra veckor före användning. Om läkemedlet inte används under denna fyra-veckors period, ska det kasseras.

Lösningen ska användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart måste den förvaras vid 2°C - 8°C i kylskåp och användas inom 24 timmar.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut. Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Det aktiva innehållsämnet är rekombinant interferon alfa-2b, 5 miljoner IE/ml.
- Övriga innehållsämnen är glycin, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat och human albuminlösning.
- Vätska: vatten för injektionsvätskor 1 ml/ampull

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Det vita till krämfärgade pulvret är förpackat i en 2 ml injektionsflaska av glas och den klara och färglösa spädningsvätskan är förpackad i en 2 ml glasampull.

Viraferon finns tillgängligt i två förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, 1 ampull med vatten för injektionsvätskor, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska och 6 ampuller med vatten för injektionsvätskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva**Norge**

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon pulver till injektionsvätska;
- en ampull med vätska för Viraferon (1 ml vatten för injektionsvätskor);
- en 2 ml spruta;
- en lång nål (till exempel 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) för att sätta till vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med Viraferon pulver;
- en kort nål (till exempel 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) för den subkutana injektionen;
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beredning av Viraferon pulver till injektionsvätska, lösning

Ta bort skyddet från injektionsflaskan med Viraferon. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan med en rengöringsservett. Du kan spara servetten för att rengöra huden där du ska injicera. Ta ut sprutan ur förpackningen. Rör inte sprutspetsen. Ta den långa nålen och sätt fast den ordentligt på spetsen på sprutan. Ta bort nålskyddet utan att röra nålen och håll kvar sprutan med nålen i handen. Knacka försiktigt på toppen av ampullen med vätska för att försäkra dig om att all vätska är i botten av ampullen. Bryt av toppen på ampullen. För ner nålen i ampullen och dra upp all vätska.

För att bereda Viraferon lösning, för ner nålen genom gummiproppen på injektionsflaskan med Viraferon. Placera sen försiktigt nålspetsen mot injektionsflaskans glasvägg utan att vidröra den rengjorda proppen på injektionsflaskan med dina händer.

Injicera långsamt lösningen genom att rikta strålen mot glasväggen på injektionsflaskan för att undvika att det bildas luftbubblor. Rikta inte strålen mot det vita pulvret på botten av injektionsflaskan. För att lösa upp det vita pulvret roteras injektionsflaskan med Viraferon försiktigt med nålen kvar i flaskan till dess att innehållet löst sig fullständigt. Skaka inte. Om luftbubblor bildas, vänta tills lösningen har stannat och alla bubblor har stigit till ytan av lösningen och försvunnit innan du drar upp din dos från injektionsflaskan. Lösningen ska användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart måste den förvaras vid 2°C - 8°C i kylskåp och användas inom 24 timmar.

Beräkning av dosen Viraferon från det beredda pulvret till injektionsvätska, lösning

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i den beredda lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos i sprutan som din läkare ordinerat.

Håll sprutan med nålen i injektionsflaskan pekande uppåt, ta bort sprutan från den långa nålen med nålen kvar i flaskan och utan att röra sprutspetsen. Ta den korta nålen och placera den ordentligt på sprutan. Ta bort nålskyddet från nålen och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök den beredda lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda

detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.
Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudveck i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner.

Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan, ampullen och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 10 miljoner IE/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompensterad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4)..
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

Viktig information om några av innehållsämnen i Viraferon

Din läkare kan rekommendera att du överväger vaccinering mot hepatit A och B om du regelbundet/återkommande får albumin framställt från human plasma.

Detta läkemedel innehåller human albuminlösning som ett hjälpämne. När läkemedel framställs av humant blod eller plasma vidtas vissa åtgärder för att förebygga att infektioner överförs till patienter. Dessa omfattar noggrant val av donatorer av blod och plasma för att säkerställa att de som kan bära på en infektion utesluts och att varje donation eller ihopsamlad plasmamängd testas med avseende på tecken på virus/infektion. Tillverkare av dessa produkter kan också inkludera tillverkningssteg vid bearbetningen av blodet eller plasman som inaktiverar eller tar bort viruset. Trots dessa åtgärder kan risken för att överföra en infektion när läkemedel ges, vilka framställs av humant blod eller plasma, inte helt uteslutas. Detta gäller också okända eller nya virus eller andra typer av infektioner.

Det finns inga rapporter om virusinfektioner med albumin som framställts i enlighet med europafarmakopéns specifikationer med etablerade processer.

Det rekommenderas starkt att varje gång du får en dos av Viraferon, ska produktens namn och satsnummer noteras för att upprätthålla en förteckning över de satser som använts.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfåddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig uriner, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare):

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare):

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnighet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, darrningar, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare):
lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmkrämper, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktninskning, ledvärk och –svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranen i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan det icke-beredda läkemedlet förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till fyra veckor före användning. Om läkemedlet inte används under denna fyra-veckors period, ska det kasseras.

Lösningen ska användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart måste den förvaras vid 2°C - 8°C i kylskåp och användas inom 24 timmar.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut. Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 10 miljoner IE/ml.
- Övriga innehållsämnen är glycin, vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat och human albuminlösning.
- Vätska: vatten för injektionsvätskor 1 ml/ampull

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Det vita till krämfärgade pulvret är förpackat i en 2 ml injektionsflaska av glas och den klara och färglösa spädningsvätskan är förpackad i en 2 ml glasampull.

Viraferon finns tillgängligt i tre förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, 1 ampull med vatten för injektionsvätskor, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska och 6 ampuller med vatten för injektionsvätskor
- Förpackning om 10 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, 10 ampuller med vatten för injektionsvätskor, 10 injektionssprutor, 20 injektionsnålar och 10 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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: +420 221 771 250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 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

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon pulver till injektionsvätska;
- en ampull med vätska för Viraferon (1 ml vatten för injektionsvätskor);
- en 2 ml spruta;
- en lång nål (till exempel 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) för att sätta till vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med Viraferon pulver;
- en kort nål (till exempel 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) för den subkutana injektionen;
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beredning av Viraferon pulver till injektionsvätska, lösning

Ta bort skyddet från injektionsflaskan med Viraferon. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan med en rengöringsservett. Du kan spara servetten för att rengöra huden där du ska injicera. Ta ut sprutan ur förpackningen. Rör inte sprutspetsen. Ta den långa nålen och sätt fast den ordentligt på spetsen på sprutan. Ta bort nålskyddet utan att röra nålen och håll kvar sprutan med nålen i handen. Knacka försiktigt på toppen av ampullen med vätska för att försäkra dig om att all vätska är i botten av ampullen. Bryt av toppen på ampullen. För ner nålen i ampullen och dra upp all vätska.

För att bereda Viraferon lösning, för ner nålen genom gummiproppen på injektionsflaskan med Viraferon. Placera sen försiktigt nålspetsen mot injektionsflaskans glasvägg utan att vidröra den rengjorda proppen på injektionsflaskan med dina händer.

Injicera långsamt lösningen genom att rikta strålen mot glasväggen på injektionsflaskan för att undvika att det bildas luftbubblor. Rikta inte strålen mot det vita pulvret på botten av injektionsflaskan. För att lösa upp det vita pulvret roteras injektionsflaskan med Viraferon försiktigt med nålen kvar i flaskan till dess att innehållet löst sig fullständigt. Skaka inte. Om luftbubblor bildas, vänta tills lösningen har stannat och alla bubblor har stigit till ytan av lösningen och försvunnit innan du drar upp din dos från injektionsflaskan. Lösningen ska användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart måste den förvaras vid 2°C - 8°C i kylskåp och användas inom 24 timmar.

Beräkning av dosen Viraferon från det beredda pulvret till injektionsvätska, lösning

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i den beredda lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos i sprutan som din läkare ordinerat.

Håll sprutan med nålen i injektionsflaskan pekande uppåt, ta bort sprutan från den långa nålen med nålen kvar i flaskan och utan att röra sprutspetsen. Ta den korta nålen och placera den ordentligt på sprutan. Ta bort nålskyddet från nålen och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök den beredda lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda

detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.
Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudveck i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner.

Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan, ampullen och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det

exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerad eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller

smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urinering, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare): smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagkänsla, huvudvärk, viktninskning, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare): törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare): lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmuskler, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symptom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktninskning, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem

(svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, ska det kasseras.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 3 miljoner IE i en injektionsflaska för engångsbruk.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som en injektionsvätska, lösning

Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en injektionsflaska av glas med 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett. Förpackningar om 1, 6 eller 12. Enbart injektionsflaska finns också tillgänglig.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

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

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAHERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon injektionsvätska;
- en 1 ml spruta;
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beräkning av dosen Viraferon

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flerdosbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med Viraferon med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med Viraferon pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med Viraferon injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, varm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (långt antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det

exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerad eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller

smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urinering, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare): smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagkänsla, huvudvärk, viktninskning, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare): törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare): lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmuskler, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symptom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktninskning, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem

(svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, ska det kasseras.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 5 miljoner IE i en injektionsflaska för engångsbruk.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som en injektionsvätska, lösning.

Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en injektionsflaska av glas med 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett. Förpackningar om 1, 6 eller 12. Enbart injektionsflaska finns också tillgänglig.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

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

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAHERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon injektionsvätska;
- en 1 ml spruta;
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beräkning av dosen Viraferon

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flerdosbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med Viraferon med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med Viraferon pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med Viraferon injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 10 miljoner IE/ml injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (långt antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det

exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerad eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller

smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig uriner, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare): smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagkänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvingningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare): törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarréer, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare): lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadvärk, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symptom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrotthinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem

(svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, ska det kasseras.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

Eventuell kvarvarande produkt måste kasseras efter att dosen dragits ut.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 10 miljoner IE i en injektionsflaska för engångsbruk.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som en injektionsvätska, lösning

Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en injektionsflaska av glas med 1 injektionsspruta, 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett. Förpackningar om 1, 6 eller 12. Enbart injektionsflaska finns också tillgänglig.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

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

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon injektionsvätska;
- en 2 ml spruta;
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beräkning av dosen Viraferon

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flerdosbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med Viraferon med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med Viraferon pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med Viraferon injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det

exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerad eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller

smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urinering, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare): smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagkänsla, huvudvärk, viktninskning, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare): törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare): lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmuskler, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symptom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktninskning, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem

(svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, ska det kasseras.

När produkten har öppnats kan den förvaras i högst 28 dagar vid 2°C – 8°C.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 18 miljoner IE i en injektionsflaska för flergångsbruk.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som en injektionsvätska, lösning

Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en glasampull.

Viraferon finns tillgängligt i fyra förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor
- Förpackning om 12 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

SP Europe
73, rue de Stalle

Tillverkare:

SP Labo N.V.
Industriepark 30

B-1180 Bruxelles
Belgien

B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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 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

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Portugal

Rua 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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAHERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon injektionsvätska;
- en 1 ml spruta;
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beräkning av dosen Viraferon

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flerdosbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med Viraferon med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med Viraferon pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med Viraferon injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos.

Volym att dra upp i enlighet med dosen:

Volym (ml)	Motsvarande dos (miljoner IE) vid användning av Viraferon 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska, lösning
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, varm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska, lösning Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner /m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det

exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerad eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller

smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urineringsproblem, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare): smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvingningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare): törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarréer, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare):
lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadvärk, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi eller ren erytrocytopeni.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrotthinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att

svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. Viraferon kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, ska det kasseras.

När produkten har öppnats kan den förvaras i högst 28 dagar vid 2°C – 8°C.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 25 miljoner IE i en injektionsflaska för flergångsbruk.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som en injektionsvätska, lösning

Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en glasampull.

Viraferon finns tillgängligt i fyra förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor, 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor
- Förpackning om 12 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAHERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med Viraferon injektionsvätska;
- en 1 ml spruta;
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

Beräkning av dosen Viraferon

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flerdosbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med Viraferon med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med Viraferon pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med Viraferon injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med Viraferon. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos.

Volym (ml)	Motsvarande dos (miljoner IE) vid användning av Viraferon 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska, lösning
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 18 miljoner IE injektionsvätska, lösning, i en flerdospenna Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsigheit. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerad eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfåddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller

tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urineringsproblem, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare): smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärta, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvingningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare): törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarréer, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare): lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmuskler, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symptom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Varje penna är avsedd för en användningsperiod på maximalt fyra veckor och måste därefter kasseras. Maximalt tillåts 48 timmar (två dygn) vid högst 25°C under den fyra veckor långa användningsperioden som ska täcka oavsiktliga fördröjningar med att lägga tillbaka pennan i kylskåpet.

Beroende på din dos kan du få extra injektionsnålar och rengöringsservetter över i förpackningen. Kassera dessa på ett säkert och lämpligt sätt.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 18 miljoner IE/penna.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som en injektionsvätska, lösning

Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en cylinderampull av glas.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 18 miljoner IE i doser som sträcker sig från 1,5 till 6 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 1,5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor.

Viraferon finns tillgängligt i tre förpackningsstorlekar:

Viraferon, 18 miljoner IE/penna, injektionsvätska, lösning:

- Förpackning om 1 penna, 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 pennor, 24 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 8 pennor, 96 injektionsnålar och 96 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Portugal

Rua 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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- flerdospennan med Viraferon;
- en nål för subkutan injektionen (finns i förpackningen);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant. Använd de injektionsnålar som finns i förpackningen till enbart Viraferon. Använd en ny injektionsnål för varje dos. Försäkra dig om att vätskan är rumstempererad vid injektionstillfället.

Bild A och B visar de olika delarna på pennan och injektionsnålen. De viktigaste delarna är följande:

- Tryckknappsskalan visar vilken dos som har ställts in.
- Strecket med färgkod brun och tryckknappen finns vid pennans nedre del när skyddshylsan hålls uppåt.
- Skyddshylsan på pennan kan endast sättas på ordentligt när triangeln på hylsmarkeringen är i linje med dosindikatorn på skaftet.

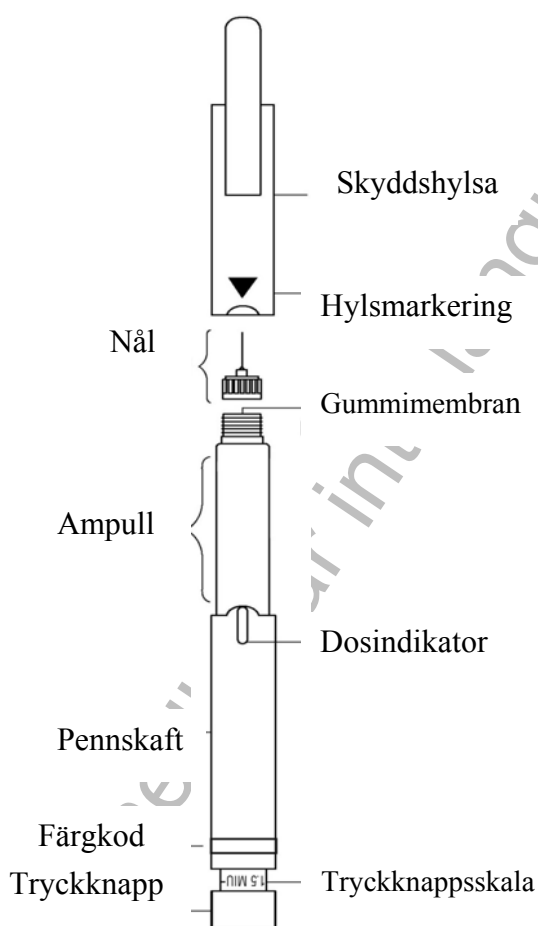


Bild A

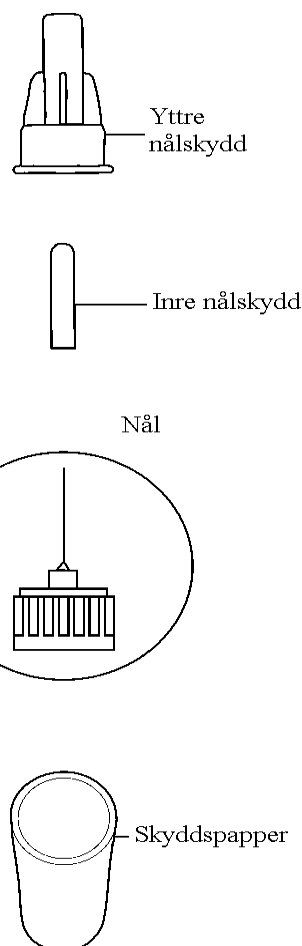


Bild B

Beräkning av dosen Viraferon

Ta ut pennan från kylskåpet ungefär en halvtimme innan dosen ges så att vätskan i pennan är rumstempererad vid injektionstillfället.

När du är färdig att injicera förbereds pennan enligt följande:

Kontrollera att Viraferon injektionsvätska ser klar och färglös ut innan du använder den. Om vätskan inte ser klar ut eller om den innehåller några partiklar, ska den inte användas.

Dra av skyddshylsan från pennan och desinficera gummimembranet (se bild C) med en rengöringsservett.

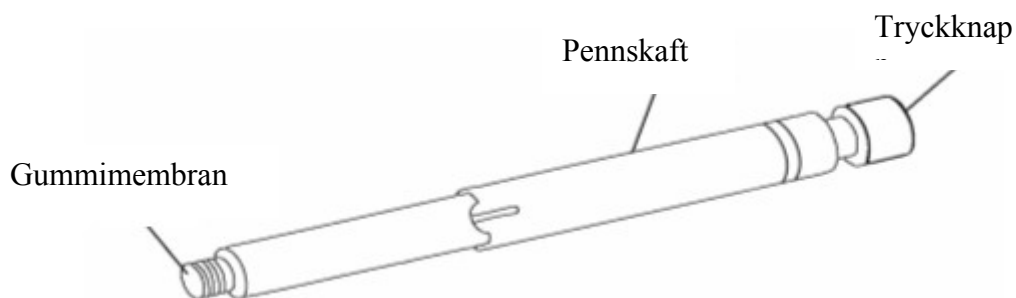


Bild C

Dra bort skyddspapperet från injektionsnålen. Tänk på att den bakre delen av injektionsnålen syns när skyddspapperet dras bort (se bild D).

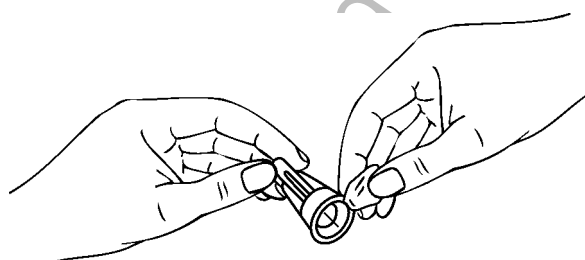


Bild D

Tryck försiktigt på injektionsnålen på pennan som visas i bild E. (Notera att den övre delen av injektionsnålen kommer att punktera gummimembranet som du desinficerade tidigare). Skruva nu fast injektionsnålen stadigt på pennan genom att skruva den medsols (se bild F).

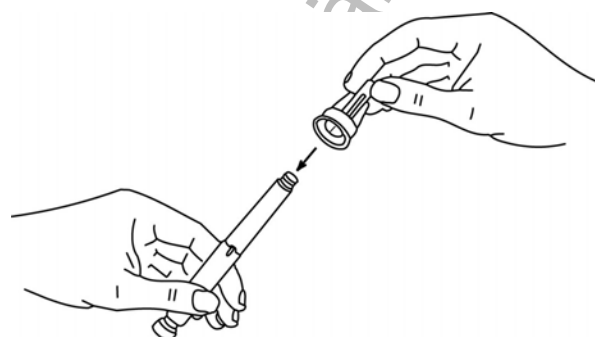


Bild E

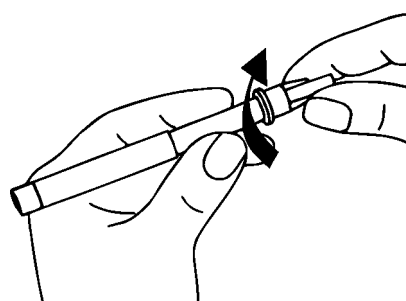


Bild F

Dra först av det yttre injektionsnålskyddet (bild G). Dra sedan försiktigt av det inre injektionsnålskyddet och kom ihåg att injektionsnålen nu kommer att exponeras (bild H). Behåll det yttre injektionsnålskyddet för senare användning.

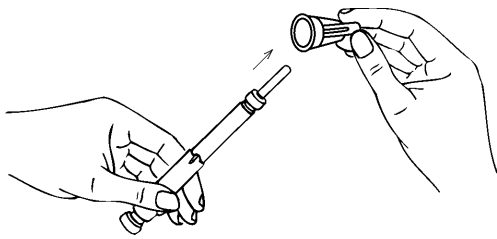


Bild G

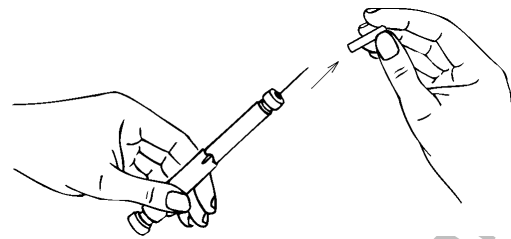
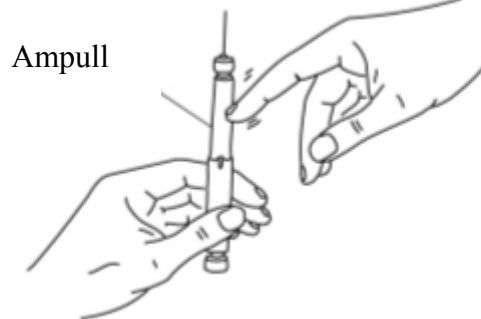


Bild H

Pennan är nu klar att användas. Eftersom en liten mängd luft kan samlas i injektionsnålen och ampullen under förvaring, är nästa steg att få bort eventuella luftbubblor. Detta steg kallas för "Air-shot".

Håll Viraferon injektionsvätska i flerdospenna så att injektionsnålen pekar uppåt.

Knacka försiktigt på ampullen med fingret så att eventuella luftbubblor åker upp till toppen av ampullen precis under injektionsnålen (bild I).



Ampull

Bild I

Håll pennan i skaftet och vrid ampullen i den riktning som pilen visar i bild J (medsols) tills du känner att det klickar till.

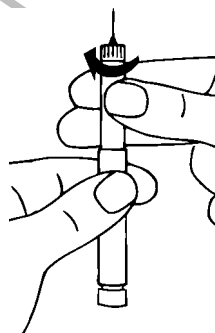


Bild J

Fortfarande med pennan pekande uppåt, tryck in tryckknappen helt och kontrollera att en droppe Viraferon injektionsvätska kommer fram vid injektionsnålens spets (lägg märke till droppen vid injektionsnålens spets nedan i bild K).

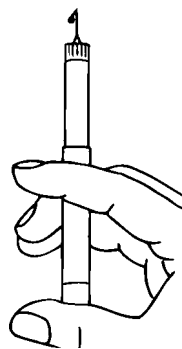


Bild K

Om det inte kommer fram någon droppe, använd en annan penna och återlämna den felaktiga penna varifrån du fått den.

OBS! Det kan finnas luft kvar i penna men det är inte viktigt eftersom du har avlägsnat luften från injektionsnålen och dosen kommer att bli rätt.

Sätt tillbaka skyddshylsan på penna med Viraferon injektionsvätska med "triangeln" i linje med dosindikatorn som visas i bild L.

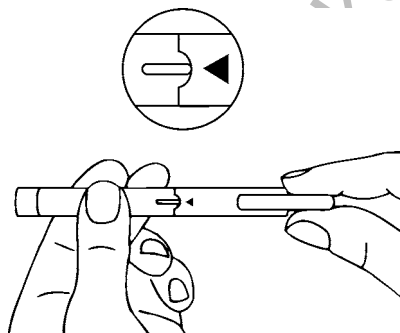


Bild L

Penna är nu klar för att ställa in dosen. För nästa steg, håll penna på mitten av skaftet. Detta gör att tryckknappen kan rör sig fritt och medför att rätt dos ställs in.

För att ställa in rätt dos hålls penna horisontellt vid skaftet med en hand. Med den andra handen vrids skyddshylsan medsols som visas i bild M. Du ser då att tryckknappen åker ut, vilket indikerar den inställda dosen. För att ställa in rätt dos, vrid skyddshylsan det antal gånger som visas nedan:

Antal "varv" och "klick"

Motsvarande doser (miljoner IE) vid användning av Viraferon, injektionsvätska, lösning, i en flerdospenna 18 miljoner IE/penna

Bild M 1 helt varv (5 klick)

1,5

6 klick

1,8

7 klick

2,1

8 klick

2,4

9 klick

2,7

2 hela varv (10 klick)

3

11 klick

3,3

12 klick

3,6

13 klick

3,9

14 klick

4,2

3 hela varv (15 klick)

4,5

16 klick

4,8

17 klick

5,1

18 klick

5,4

19 klick

5,7

4 hela varv (20 klick)*

6

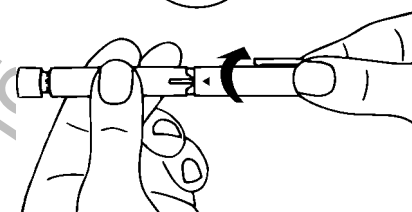
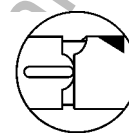


Bild M

*4 hela varv motsvarar maximal dos som går att ge vid en injektion. Pennan är utformad för att leverera innehållet på 18 miljoner IE i doser som sträcker sig från 1,5 till 6 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 1,5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor. Tryckknappsskalan visar vilken dos som ställts in (se bild N nedan). För doser som motsvarar hela varv kommer skalan vara i linje med den korrekta dosmarkeringen. För doser som motsvarar ett antal klick som ligger mellan hela varv kommer skalan ligga mellan två helvarvdosmarkeringar. Kontrollera nu att du har rätt dos.

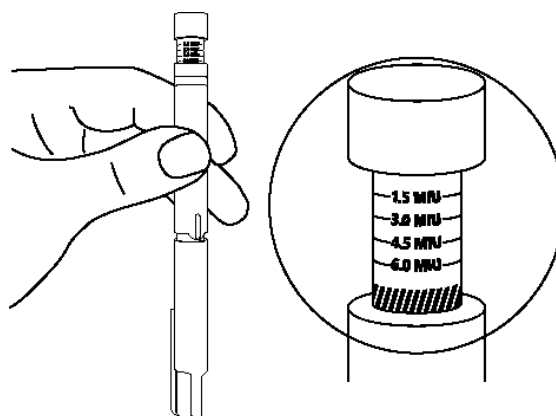


Bild N

Efter varje avslutat varv, se till att triangeln sitter i linje med dosindikatorn (se bild O). Om du har ställt in fel dos, vrid helt enkelt tillbaka hylsan (motsols) så långt du kan, till dess tryckknappen är helt tillbaka och börja om. När rätt dos är inställd är det klart att injicera.

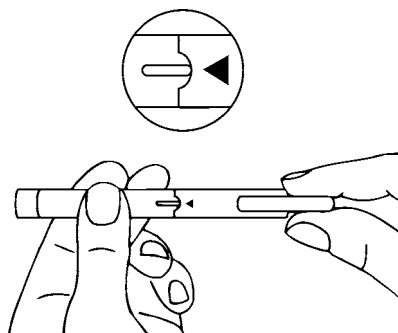


Bild O

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal, använd endast låret eller utsidan av armen för injektion. Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Ta upp sprutan med din andra hand och håll den som du håller i en penna. Stick in nålen i huden med en vinkel på cirka 45°.

Tryck sedan ner helt tryckknappen (se bild P).

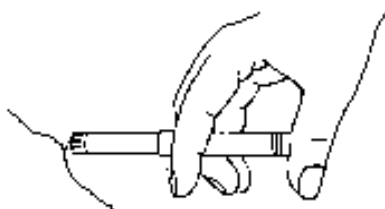


Bild P

Håll tryckknappen nedtryckt och låt injektionsnålen sitta kvar några sekunder för att låta Viraferon injektionsvätska sprida sig under huden, drag sedan ut injektionsnålen.

Sätt försiktigt tillbaka det yttre injektionsnålsskyddet (se bild Q).

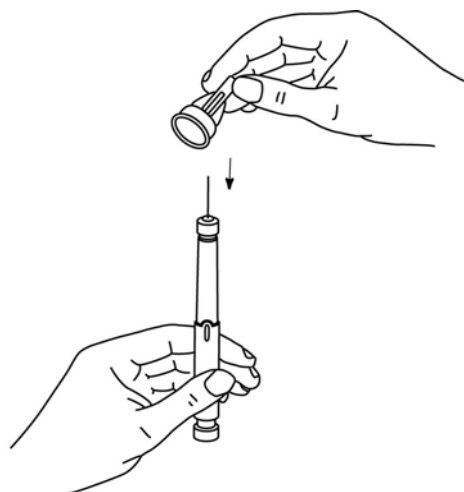


Bild Q

Skruva helt av injektionsnålen med injektionsnålskyddet genom en motsols skruvrörelse som visas i bild R. Lyft sedan försiktigt av den från pennan och släng den skyddade injektionsnålen (se bild S).

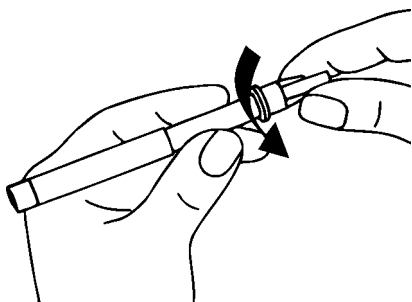


Bild R

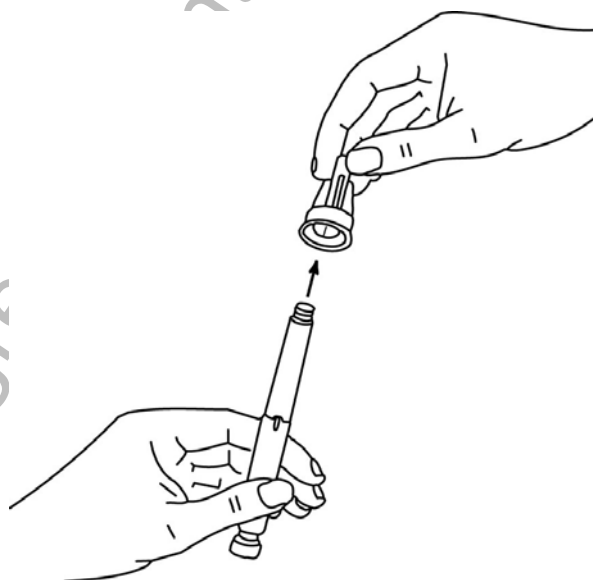


Bild S

Sätt åter tillbaka skyddshylsan med triangeln i linje med dosindikatorn som visas i bild T. Läggtillbaka pennan i kylskåpet.

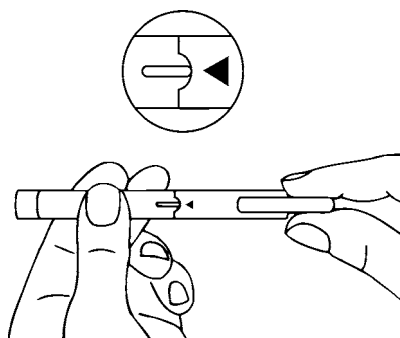


Bild T

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 30 miljoner IE injektionsvätska, lösning, i en flerdospenna Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandköttbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsigheit. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonal angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerad eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfåddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller

tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig uriner, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare): smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärta, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfäddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare): törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarréer, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare): lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmuskler, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symptom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Varje penna är avsedd för en användningsperiod på maximalt fyra veckor och måste därefter kasseras. Maximalt tillåts 48 timmar (två dygn) vid högst 25°C under den fyra veckor långa användningsperioden som ska täcka oavsiktliga fördröjningar med att lägga tillbaka pennan i kylskåpet.

Beroende på din dos kan du få extra injektionsnålar och rengöringsservetter över i förpackningen. Kassera dessa på ett säkert och lämpligt sätt.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 30 miljoner IE/penna.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som en injektionsvätska, lösning

Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en cylinderampull av glas.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 30 miljoner IE i doser som sträcker sig från 2,5 till 10 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 2,5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor.

Viraferon finns tillgängligt i tre förpackningsstorlekar:

Viraferon, 30 miljoner IE/penna, injektionsvätska, lösning:

- Förpackning om 1 penna, 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 pennor, 24 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 8 pennor, 96 injektionsnålar och 96 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Portugal

Rua 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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- flerdospennan med Viraferon;
- en nål för subkutan injektionen (finns i förpackningen);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant. Använd de injektionsnålar som finns i förpackningen till enbart Viraferon. Använd en ny injektionsnål för varje dos. Försäkra dig om att vätskan är rumstempererad vid injektionstillfället.

Bild A och B visar de olika delarna på pennan och injektionsnålen. De viktigaste delarna är följande:

- Tryckknappsskalan visar vilken dos som har ställts in.
- Strecket med färgkod blå och tryckknappen finns vid pennans nedre del när skyddshylsan hålls uppåt.
- Skyddshylsan på pennan kan endast sättas på ordentligt när triangeln på hylsmarkeringen är i linje med dosindikatorn på skaftet.

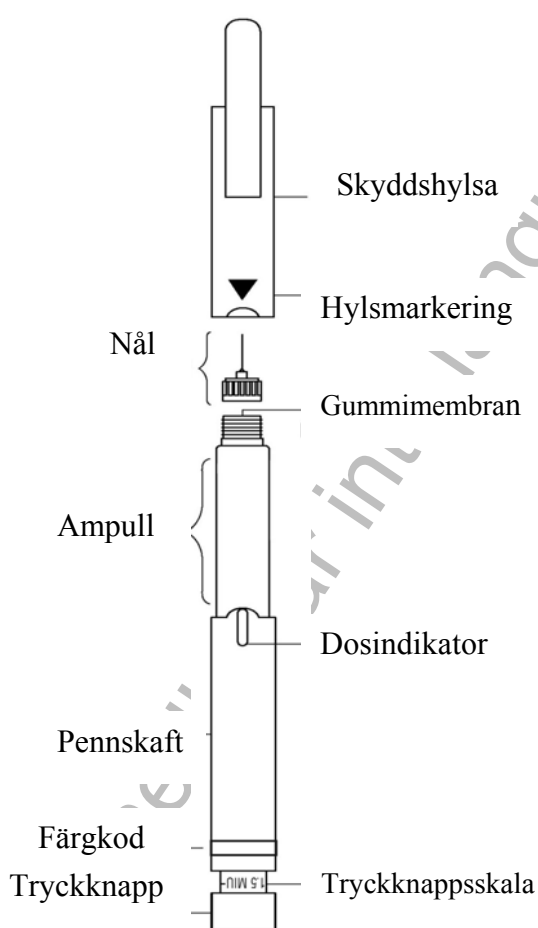


Bild A

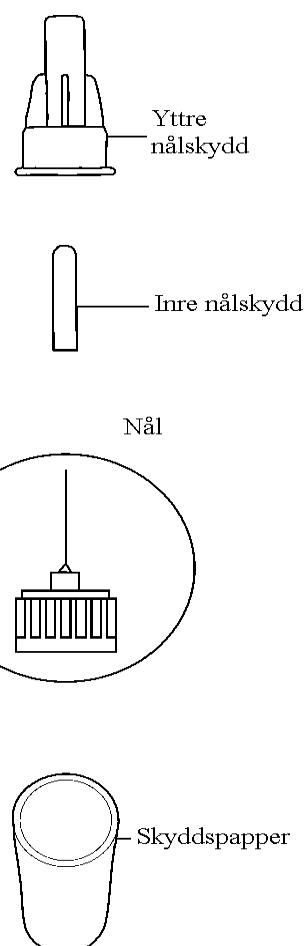


Bild B

Beräkning av dosen Viraferon

Ta ut pennan från kylskåpet ungefär en halvtimme innan dosen ges så att vätskan i pennan är rumstempererad vid injektionstillfället.

När du är färdig att injicera förbereds pennan enligt följande:

Kontrollera att Viraferon injektionsvätska ser klar och färglös ut innan du använder den. Om vätskan inte ser klar ut eller om den innehåller några partiklar, ska den inte användas.

Dra av skyddshylsan från pennan och desinficera gummimembranet (se bild C) med en rengöringsservett.

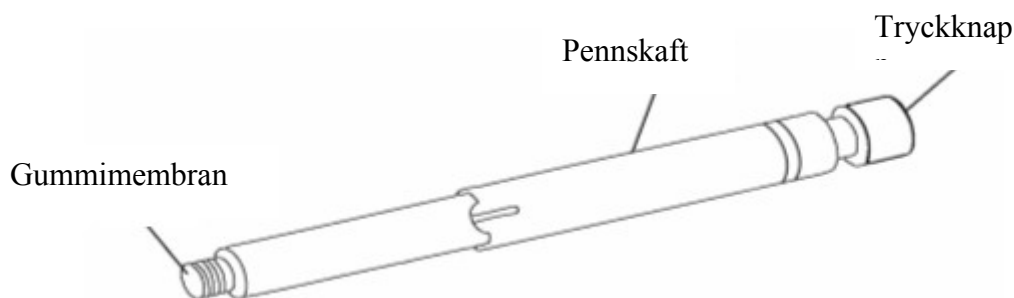


Bild C

Dra bort skyddspapperet från injektionsnålen. Tänk på att den bakre delen av injektionsnålen syns när skyddspapperet dras bort (se bild D).

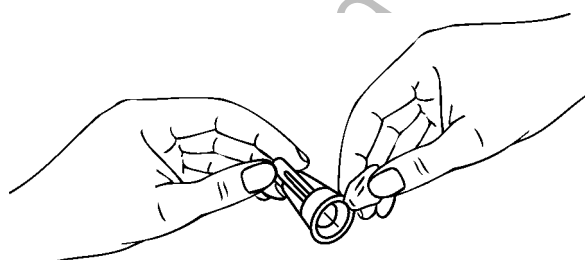


Bild D

Tryck försiktigt på injektionsnålen på pennan som visas i bild E. (Notera att den övre delen av injektionsnålen kommer att punktera gummimembranet som du desinficerade tidigare). Skruva nu fast injektionsnålen stadigt på pennan genom att skruva den medsols (se bild F).

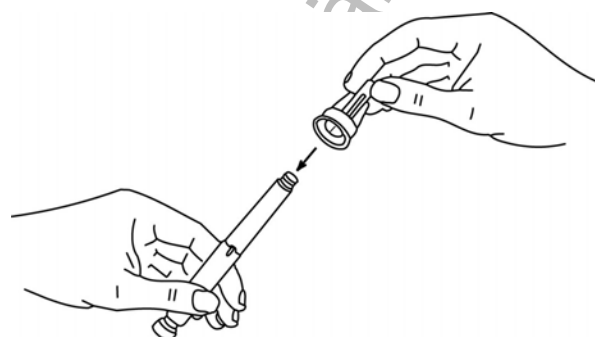


Bild E

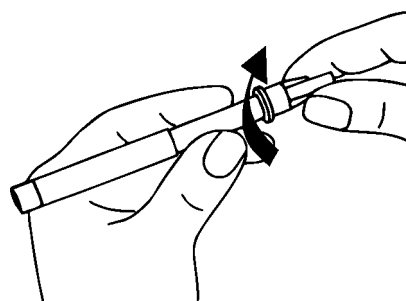


Bild F

Dra först av det yttre injektionsnålskyddet (bild G). Dra sedan försiktigt av det inre injektionsnålskyddet och kom ihåg att injektionsnålen nu kommer att exponeras (bild H). Behåll det yttre injektionsnålskyddet för senare användning.

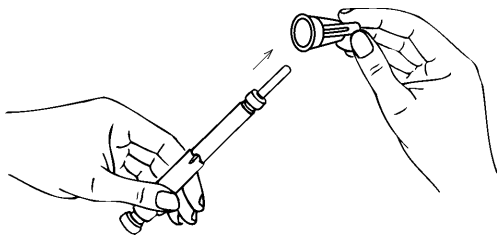


Bild G

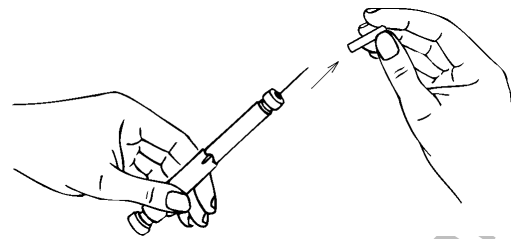


Bild H

Pennan är nu klar att användas. Eftersom en liten mängd luft kan samlas i injektionsnålen och ampullen under förvaring, är nästa steg att få bort eventuella luftbubblor. Detta steg kallas för "Air-shot".

Håll Viraferon injektionsvätska i flerdospenna så att injektionsnålen pekar uppåt.

Knacka försiktigt på ampullen med fingret så att eventuella luftbubblor åker upp till toppen av ampullen precis under injektionsnålen (bild I).

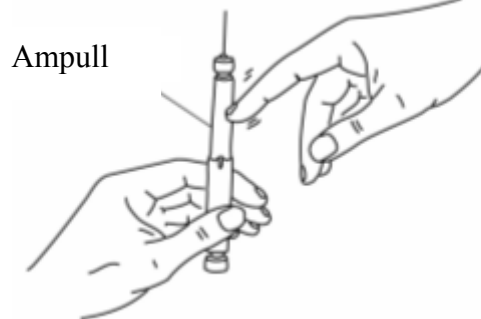


Bild I

Håll pennan i skaftet och vrid ampullen i den riktning som pilen visar i bild J (medsols) tills du känner att det klickar till.

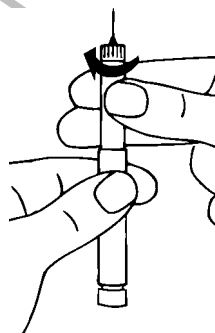


Bild J

Fortfarande med pennan pekande uppåt, tryck in tryckknappen helt och kontrollera att en droppe Viraferon injektionsvätska kommer fram vid injektionsnålens spets (lägg märke till droppen vid injektionsnålens spets nedan i bild K).

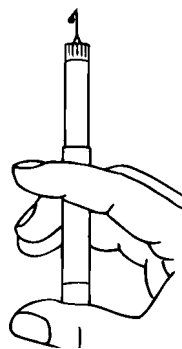


Bild K

Om det inte kommer fram någon droppe, använd en annan penna och återlämna den felaktiga penna varifrån du fått den.

OBS! Det kan finnas luft kvar i penna men det är inte viktigt eftersom du har avlägsnat luften från injektionsnålen och dosen kommer att bli rätt.

Sätt tillbaka skyddshylsan på penna med Viraferon injektionsvätska med "triangeln" i linje med dosindikatorn som visas i bild L.

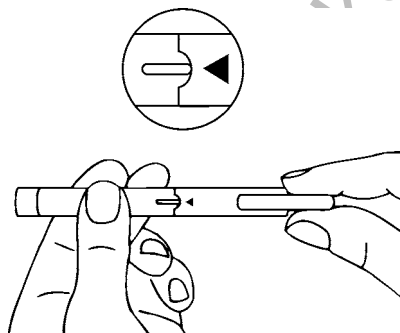


Bild L

Penna är nu klar för att ställa in dosen. För nästa steg, håll penna på mitten av skaftet. Detta gör att tryckknappen kan rör sig fritt och medför att rätt dos ställs in.

För att ställa in rätt dos hålls penna horisontellt vid skaftet med en hand. Med den andra handen vrids skyddshylsan medsols som visas i bild M. Du ser då att tryckknappen åker ut, vilket indikerar den inställda dosen. För att ställa in rätt dos, vrid skyddshylsan det antal gånger som visas nedan:

Antal “varv” och “klick”

Motsvarande doser (miljoner IE) vid
användning av Viraferon, injektionsvätska,
lösning, i en flerdospenna
30 miljoner IE/penna

1 helt varv (5 klick)	2,5
6 klick	3
7 klick	3,5
8 klick	4
9 klick	4,5
2 hela varv (10 klick)	5
11 klick	5,5
12 klick	6
13 klick	6,5
14 klick	7
3 hela varv (15 klick)	7,5
16 klick	8
17 klick	8,5
18 klick	9
19 klick	9,5
4 hela varv (20 klick)*	10

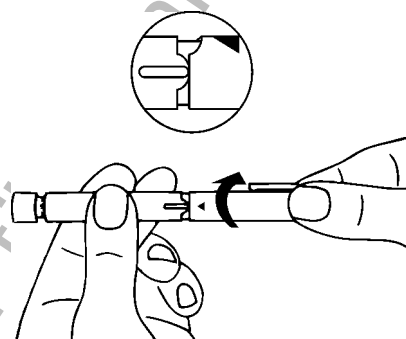


Bild M

*4 hela varv motsvarar maximal dos som går att ge vid en injektion. Pennan är utformad för att leverera innehållet på 30 miljoner IE i doser som sträcker sig från 2,5 till 10 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 2,5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor.

Tryckknappsskalan visar vilken dos som ställts in (se bild N nedan). För doser som motsvarar hela varv kommer skalan vara i linje med den korrekta dosmarkeringen. För doser som motsvarar ett antal klick som ligger mellan hela varv kommer skalan ligga mellan två helvarvdosmarkeringar. Kontrollera nu att du har rätt dos.

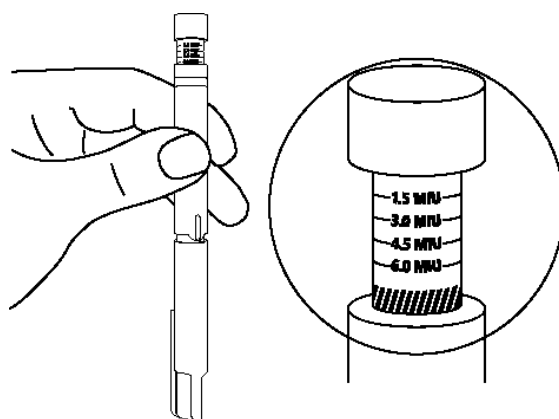


Bild N

Efter varje avslutat varv, se till att triangeln sitter i linje med dosindikatorn (se bild O). Om du har ställt in fel dos, vrid helt enkelt tillbaka hylsan (motsols) så långt du kan, till dess tryckknappen är helt tillbaka och börja om. När rätt dos är inställd är det klart att injicera.

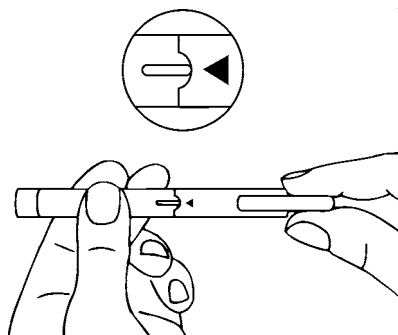


Bild O

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal, använd endast låret eller utsidan av armen för injektion. Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Ta upp sprutan med din andra hand och håll den som du håller i en penna. Stick in nålen i huden med en vinkel på cirka 45°.

Tryck sedan ner helt tryckknappen (se bild P).

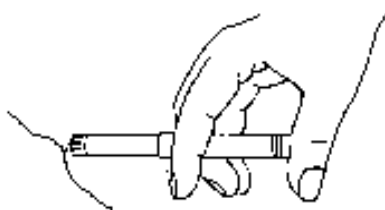


Bild P

Håll tryckknappen nedtryckt och låt injektionsnålen sitta kvar några sekunder för att låta Viraferon injektionsvätska sprida sig under huden, drag sedan ut injektionsnålen.

Sätt försiktigt tillbaka det yttre injektionsnålsskyddet (se bild Q).

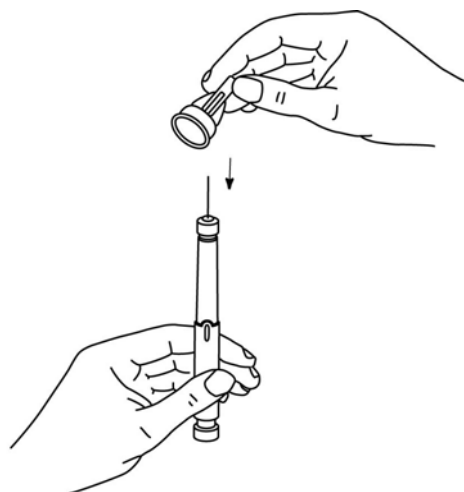


Bild Q

Skruva helt av injektionsnålen med injektionsnålsskyddet genom en motsols skruvrörelse som visas i bild R. Lyft sedan försiktigt av den från pennan och släng den skyddade injektionsnålen (se bild S).

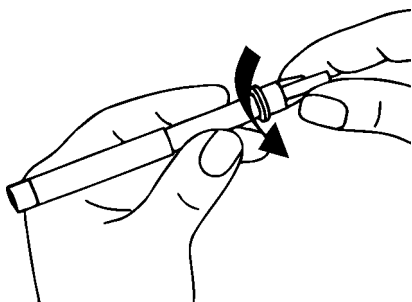


Bild R

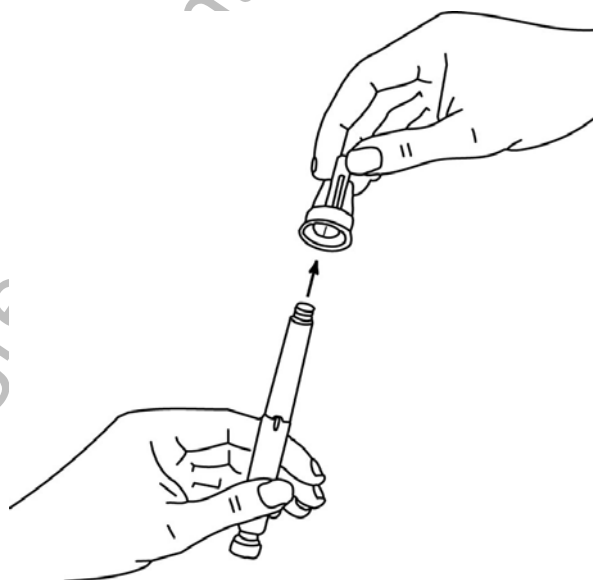


Bild S

Sätt åter tillbaka skyddshylsan med triangeln i linje med dosindikatorn som visas i bild T. Läggtillbaka pennan i kylskåpet.

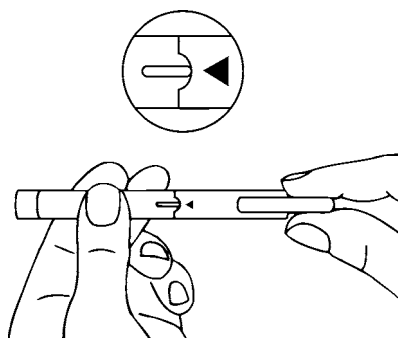


Bild T

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Viraferon 60 miljoner IE injektionsvätska, lösning, i en flerdospenna Interferon alfa-2b

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viraferon är och vad det används för
2. Innan du använder Viraferon
3. Hur du använder Viraferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viraferon ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VIRAFERON ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Viraferon (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Viraferon används för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

Viraferon används i kombination med ribavirin hos barn och ungdomar som är 3 år och äldre med tidigare obehandlad kronisk hepatit C.

2. INNAN DU ANVÄNDER VIRAFERON

Använd inte Viraferon

- om du är allergisk (överkänslig) mot interferon eller något av övriga innehållsämnen i Viraferon.
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

Var särskilt försiktig med Viraferon

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se Graviditet).
- om du har haft en allvarlig psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet. Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se "Använd inte Viraferon").

- om du någon gång har haft depression eller utvecklar symptom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet) under behandlingen med Viraferon (se avsnitt 4.).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med Viraferon.
- när du använder Viraferon kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symptom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, så berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, så berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symptom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, så sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv, se **Användning av andra läkemedel**.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Viraferon och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av Viraferon och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Många barn växte inte eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat under den ett år långa behandlingen. Emellertid vändes generellt denna trend under de 6 månaderna efter behandlingen, även om ett fåtal barn inte återtog sin tidigare tillväxthastighet inom det första året efter avslutad behandling.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort ett självmordsförsök.

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

Användning av andra läkemedel

Viraferon förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonalen angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömntabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med Viraferon.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av Viraferon och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symptom på dessa tillstånd (läs även bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med Viraferon och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Viraferon med mat och dryck

Under behandlingen med Viraferon kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats Viraferon i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är flicka eller kvinna i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste både du och din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar Viraferon. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER VIRAFERON

Din läkare har ordinerat Viraferon speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av Viraferon efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar Viraferon själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m² 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Din läkare kan ordinera en annan dos Viraferon enbart eller i kombination med andra läkemedel (t.ex. ribavirin). Om du är ordinerad Viraferon i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det

exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av Viraferon är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

Viraferon är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att Viraferon injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON i slutet av bipacksedeln).

En dos Viraferon ges varje fastställd dag. Viraferon ges antingen eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv, eller ger det till ett barn gör det vid sängdags.

Använd alltid Viraferon enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd Viraferon så länge som det ordinerats.

Om du använt för stor mängd av Viraferon

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Viraferon

Om du själv administrerar behandlingen, eller om du hjälper ett barn att ta Viraferon i kombination med ribavirin injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viraferon orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Viraferon, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Användning hos barn: Barn är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Viraferon och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymptom, känner sig deprimerad eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med Viraferon behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot Viraferon. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller

smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig urinering, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara nivåer.

I början av Viraferon behandlingen kan du uppleva influensaliknande symptom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symptom.

Andra biverkningar som kan inträffa är:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (minst 1 av 10 användare): smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärtor, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagkänsla, huvudvärk, viktninskning, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvängningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

Vanliga rapporterade biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 användare): törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, mycket köldkänsliga fingrar och tår, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

Sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1000 användare):
lunginflammation

Mycket sällan rapporterade biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare): lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadmuskler, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symptom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktninskning, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetenlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symptom.

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), angioödem

(svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg) rapporterats vid användning av Viraferon.

Andra biverkningar än de som listats kan inträffa hos vissa patienter. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VIRAFERON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Varje penna är avsedd för en användningsperiod på maximalt fyra veckor och måste därefter kasseras. Maximalt tillåts 48 timmar (två dygn) vid högst 25°C under den fyra veckor långa användningsperioden som ska täcka oavsiktliga fördröjningar med att lägga tillbaka pennan i kylskåpet.

Beroende på din dos kan du få extra injektionsnålar och rengöringsservetter över i förpackningen. Kassera dessa på ett säkert och lämpligt sätt.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Använd inte Viraferon om du märker någon förändring av utseendet av Viraferon.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b, 60 miljoner IE/penna.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viraferon finns som en injektionsvätska, lösning

Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en cylinderampull av glas.

Pennan är utformad för att leverera innehållet på 60 miljoner IE i doser som sträcker sig från 5 till 20 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor.

Viraferon finns tillgängligt i tre förpackningsstorlekar:

Viraferon, 60 miljoner IE/penna, injektionsvätska, lösning:

- Förpackning om 1 penna, 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 pennor, 24 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 8 pennor, 96 injektionsnålar och 96 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

SP Europe
73, rue de Stalle

Tillverkare:

SP Labo N.V.
Industriepark 30

B-1180 Bruxelles
Belgien

B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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 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

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Portugal

Rua 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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

HUR MAN SJÄLV INJICERAR VIRAFERON

Följande instruktioner förklarar hur du injicerar Viraferon själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- flerdospennan med Viraferon;
- en nål för subkutan injektionen (finns i förpackningen);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant. Använd de injektionsnålar som finns i förpackningen till enbart Viraferon. Använd en ny injektionsnål för varje dos. Försäkra dig om att vätskan är rumstempererad vid injektionstillfället.

Bild A och B visar de olika delarna på pennan och injektionsnålen. De viktigaste delarna är följande:

- Tryckknappsskalan visar vilken dos som har ställts in.
- Strecket med färgkod rosa och tryckknappen finns vid pennans nedre del när skyddshylsan hålls uppåt.
- Skyddshylsan på pennan kan endast sättas på ordentligt när triangeln på hylsmarkeringen är i linje med dosindikatorn på skaftet.

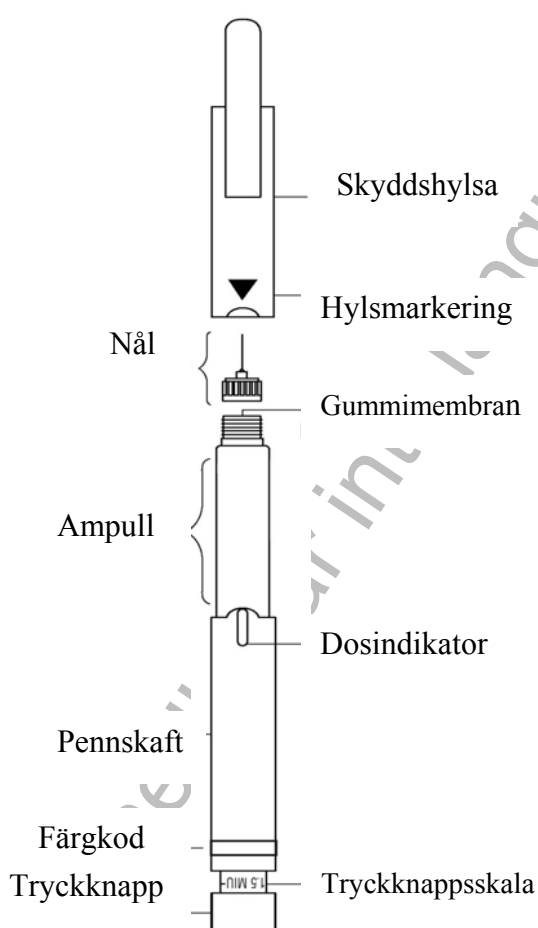


Bild A

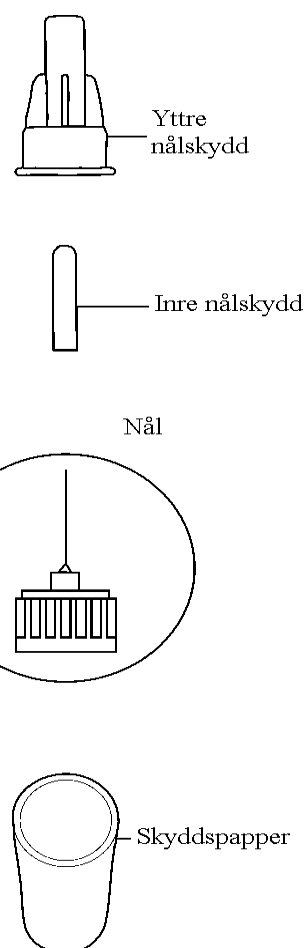


Bild B

Beräkning av dosen Viraferon

Ta ut pennan från kylskåpet ungefär en halvtimme innan dosen ges så att vätskan i pennan är rumstempererad vid injektionstillfället.

När du är färdig att injicera förbereds pennan enligt följande:

Kontrollera att Viraferon injektionsvätska ser klar och färglös ut innan du använder den. Om vätskan inte ser klar ut eller om den innehåller några partiklar, ska den inte användas.

Dra av skyddshylsan från pennan och desinficera gummimembranet (se bild C) med en rengöringsservett.

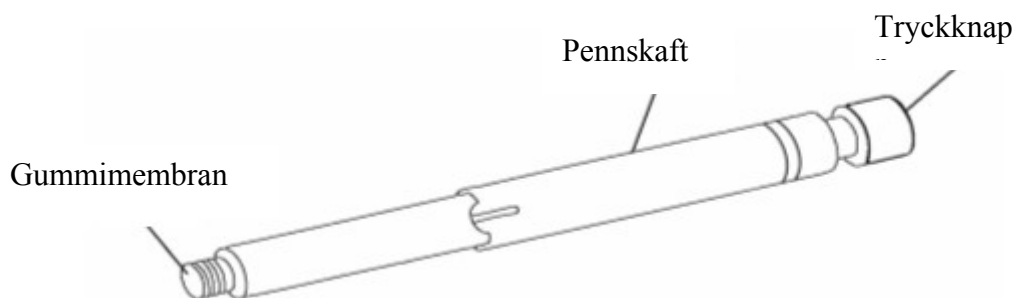


Bild C

Dra bort skyddspapperet från injektionsnålen. Tänk på att den bakre delen av injektionsnålen syns när skyddspapperet dras bort (se bild D).

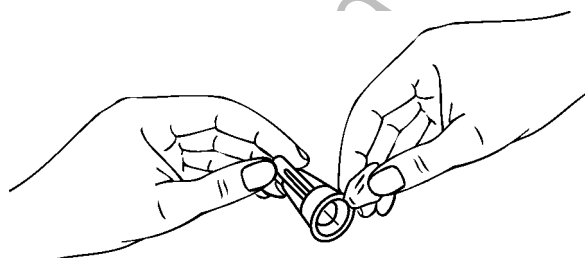


Bild D

Tryck försiktigt på injektionsnålen på pennan som visas i bild E. (Notera att den övre delen av injektionsnålen kommer att punktera gummimembranet som du desinficerade tidigare). Skruva nu fast injektionsnålen stadigt på pennan genom att skruva den medsols (se bild F).

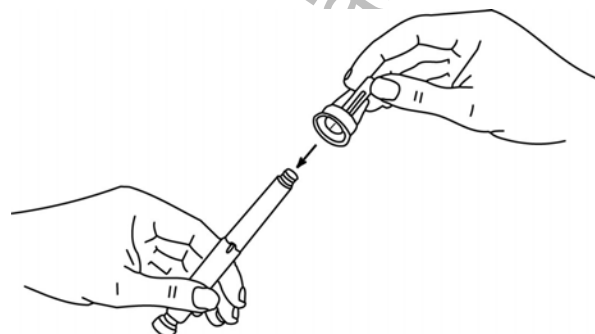


Bild E

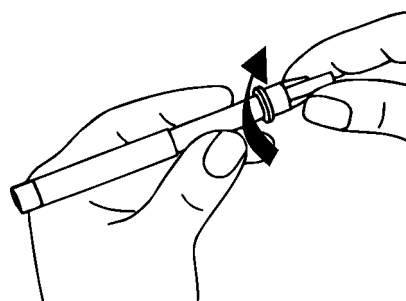


Bild F

Dra först av det yttre injektionsnålskyddet (bild G). Dra sedan försiktigt av det inre injektionsnålskyddet och kom ihåg att injektionsnålen nu kommer att exponeras (bild H). Behåll det yttre injektionsnålskyddet för senare användning.

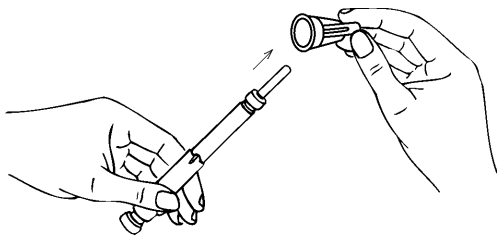


Bild G

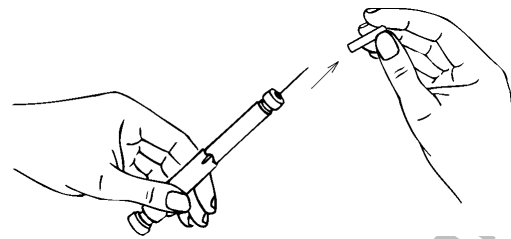
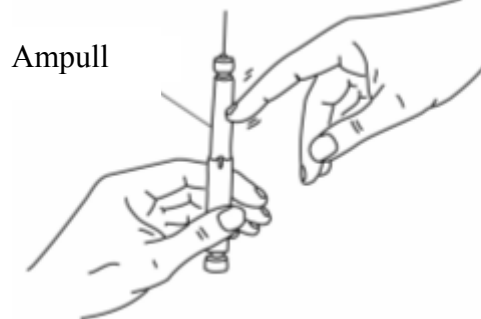


Bild H

Pennan är nu klar att användas. Eftersom en liten mängd luft kan samlas i injektionsnålen och ampullen under förvaring, är nästa steg att få bort eventuella luftbubblor. Detta steg kallas för "Air-shot".

Håll Viraferon injektionsvätska i flerdospenna så att injektionsnålen pekar uppåt.

Knacka försiktigt på ampullen med fingret så att eventuella luftbubblor åker upp till toppen av ampullen precis under injektionsnålen (bild I).



Ampull

Bild I

Håll pennan i skaftet och vrid ampullen i den riktning som pilen visar i bild J (medsols) tills du känner att det klickar till.

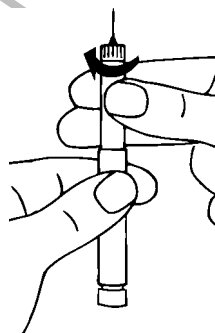


Bild J

Fortfarande med pennan pekande uppåt, tryck in tryckknappen helt och kontrollera att en droppe Viraferon injektionsvätska kommer fram vid injektionsnålens spets (lägg märke till droppen vid injektionsnålens spets nedan i bild K).

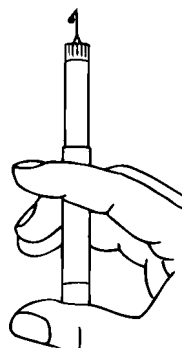


Bild K

Om det inte kommer fram någon droppe, använd en annan penna och återlämna den felaktiga penna varifrån du fått den.

OBS! Det kan finnas luft kvar i penna men det är inte viktigt eftersom du har avlägsnat luften från injektionsnålen och dosen kommer att bli rätt.

Sätt tillbaka skyddshylsan på penna med Viraferon injektionsvätska med "triangeln" i linje med dosindikatorn som visas i bild L.

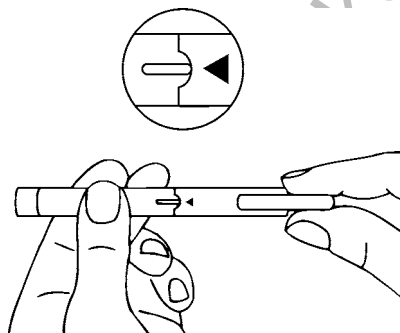


Bild L

Penna är nu klar för att ställa in dosen. För nästa steg, håll penna på mitten av skaftet. Detta gör att tryckknappen kan rör sig fritt och medför att rätt dos ställs in.

För att ställa in rätt dos hålls penna horisontellt vid skaftet med en hand. Med den andra handen vrids skyddshylsan medsols som visas i bild M. Du ser då att tryckknappen åker ut, vilket indikerar den inställda dosen. För att ställa in rätt dos, vrid skyddshylsan det antal gånger som visas nedan:

Antal “varv” och “klick”

Motsvarande doser (miljoner IE) vid
användning av Viraferon, injektionsvätska,
lösning, i en flerdospenna
60 miljoner IE/penna

1 helt varv (5 klick)	5
6 klick	6
7 klick	7
8 klick	8
9 klick	9
2 hela varv (10 klick)	10
11 klick	11
12 klick	12
13 klick	13
14 klick	14
3 hela varv (15 klick)	15
16 klick	16
17 klick	17
18 klick	18
19 klick	19
4 hela varv (20 klick)*	20

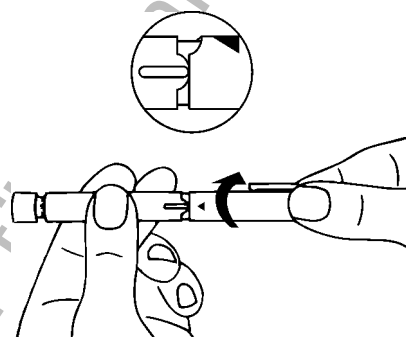


Bild M

*4 hela varv motsvarar maximal dos som går att ge vid en injektion. Pennan är utformad för att leverera innehållet på 60 miljoner IE i doser som sträcker sig från 5 till 20 miljoner IE. Pennan levererar maximalt 12 doser à 5 miljoner IE över en period som ej får överskrida 4 veckor.

Tryckknappsskalan visar vilken dos som ställts in (se bild N nedan). För doser som motsvarar hela varv kommer skalan vara i linje med den korrekta dosmarkeringen. För doser som motsvarar ett antal klick som ligger mellan hela varv kommer skalan ligga mellan två helvarvdosmarkeringar. Kontrollera nu att du har rätt dos.

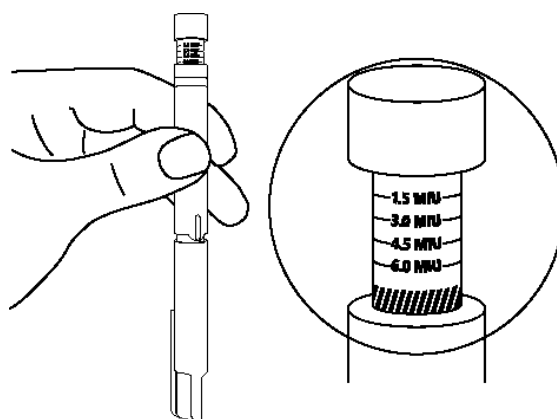


Bild N

Efter varje avslutat varv, se till att triangeln sitter i linje med dosindikatorn (se bild O). Om du har ställt in fel dos, vrid helt enkelt tillbaka hylsan (motsols) så långt du kan, till dess tryckknappen är helt tillbaka och börja om. När rätt dos är inställd är det klart att injicera.

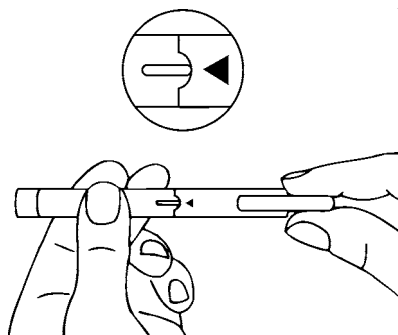


Bild O

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal, använd endast låret eller utsidan av armen för injektion. Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Ta upp sprutan med din andra hand och håll den som du håller i en penna. Stick in nålen i huden med en vinkel på cirka 45°.

Tryck sedan ner helt tryckknappen (se bild P).

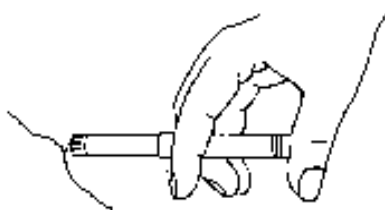


Bild P

Håll tryckknappen nedtryckt och låt injektionsnålen sitta kvar några sekunder för att låta Viraferon injektionsvätska sprida sig under huden, drag sedan ut injektionsnålen.

Sätt försiktigt tillbaka det yttre injektionsnålsskyddet (se bild Q).

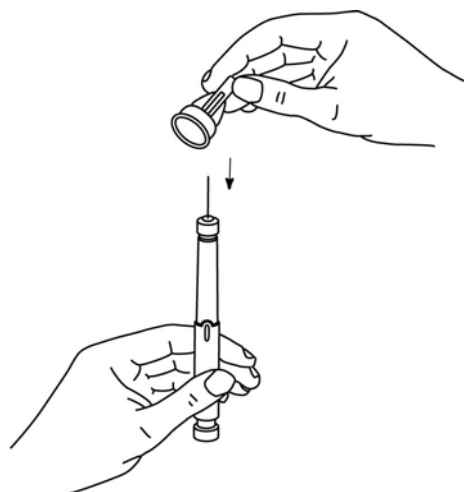


Bild Q

Skruva helt av injektionsnålen med injektionsnålsskyddet genom en motsols skruvrörelse som visas i bild R. Lyft sedan försiktigt av den från pennan och släng den skyddade injektionsnålen (se bild S).

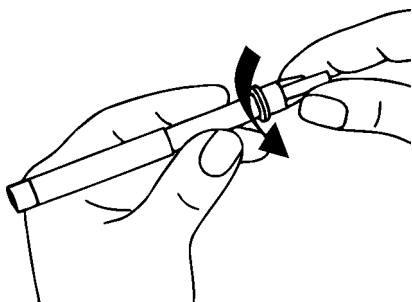


Bild R

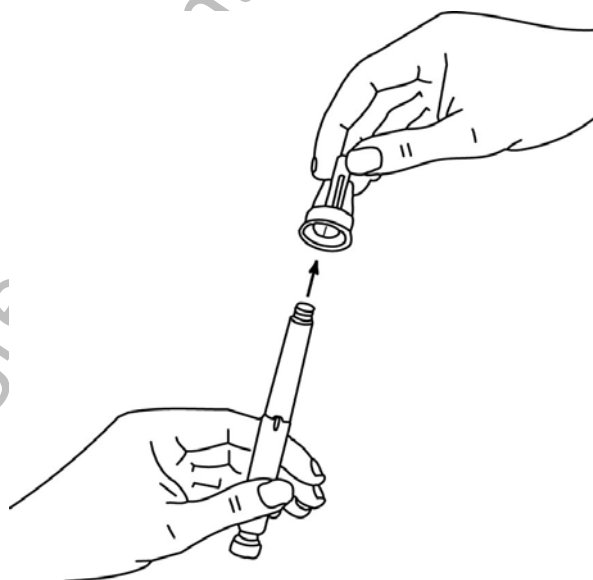


Bild S

Sätt åter tillbaka skyddshylsan med triangeln i linje med dosindikatorn som visas i bild T. Läggtillbaka pennan i kylskåpet.

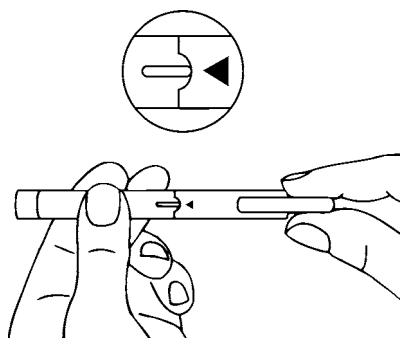


Bild T