

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 1 millón de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 1 millón de UI de interferón alfa-2b obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante.

Tras la reconstitución, 1 ml contiene 1 millón de UI de interferón alfa-2b.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo de color blanco a crema.

Disolvente claro e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones.

Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen $< 47 \text{ kg}$ o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses

después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

<u>Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC):</u> Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros

acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Debe considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en los pacientes que estén recibiendo regularmente/ repetidamente albúmina derivada de plasma humano.

Las medidas estándar para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma incluyen la selección de donantes, exploración de las donaciones de cada individuo y de los bancos de plasma, con marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se

administran medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser excluida totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o nuevos y a otros patógenos.

No hay transmisiones de virus notificadas con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Viraferon a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3).

Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos	

Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Raras:	Miocardiopatía
Muy raras:	Infarto de miocardio, isquemia cardíaca
Frecuencia no conocida:	Arritmia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Muy raras:	Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Disnea*, tos*
Frecuentes:	Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva
Muy raras:	Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia
Frecuentes:	Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas
Muy raras:	Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival
Frecuencia no conocida:	Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia
Muy raras:	Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración
Frecuentes:	Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis
Muy raras:	Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Muy raras:	Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general
Frecuentes:	Dolor en el punto de inyección
Muy raras:	Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	

Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

§Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Por seguridad en relación a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del	

tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado

más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m^2 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año.

Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 μ g /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia

fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
	Ensayo 1¹			Ensayo 2²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina,
Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,

Disolución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: se recomienda su utilización inmediata. Sin embargo, en su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su periodo de validez, para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

24 mg de polvo (correspondiente a 1 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de butilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno)

y 1 ml de agua para preparaciones inyectables en una ampolla (vidrio de tipo I), con 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora.

Tamaños de envase de 1.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones.

Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Reconstitución de Viraferon, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral:

Viraferon se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 1 millón de UI/ml. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Durante la reconstitución se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la contaminación microbiana (consultar el prospecto).

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de Viraferon. Agitar suavemente para facilitar la completa disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución reconstituida debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000

Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 3 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante.

Tras la reconstitución, 1 ml contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo de color blanco a crema.

Disolvente claro e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas

desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas),

confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica

basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Debe considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en los pacientes que estén recibiendo regularmente/ repetidamente albúmina derivada de plasma humano.

Las medidas estándar para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma incluyen la selección de donantes, exploración de las donaciones de cada individuo y de los bancos de plasma, con marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser excluida totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o nuevos y a otros patógenos.

No hay transmisiones de virus notificadas con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Viraferon a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-

2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	

Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca

Muy raras: Frecuencia no conocida:	Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Polaquiuria Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en el punto de inyección Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

§Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Por seguridad en relación a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis

Frecuentes:	media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinitis, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y	

urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica

mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 μ g /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados

con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
	Ensayo 1¹			Ensayo 2²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6.	Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina,
Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,

Disolución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: se recomienda su utilización inmediata. Sin embargo, en su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su periodo de validez, para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

24 mg de polvo (correspondiente a 3 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de butilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno) y 1 ml de agua para preparaciones inyectables en una ampolla (vidrio de tipo I), con 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora. Tamaños de envase de 1.

O

24 mg de polvo (correspondiente a 3 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de butilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno) y 1 ml de agua para preparaciones inyectables en una ampolla (vidrio de tipo I). Tamaños de envase de 6.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Reconstitución de Viraferon, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: Viraferon se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 3 millones de UI/ml. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Durante la reconstitución se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la contaminación microbiana (consultar el prospecto).

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de Viraferon. Agitar suavemente para facilitar la completa

disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución reconstituida debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000
Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 5 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante.

Tras la reconstitución, 1 ml contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo de color blanco a crema.

Disolvente claro e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses

después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros

acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Debe considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en los pacientes que estén recibiendo regularmente/ repetidamente albúmina derivada de plasma humano.

Las medidas estándar para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma incluyen la selección de donantes, exploración de las donaciones de cada individuo y de los bancos de plasma, con marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se

administran medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser excluida totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o nuevos y a otros patógenos.

No hay transmisiones de virus notificadas con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Viraferon a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3).

Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos	

Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Polaquiuria Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en el punto de inyección Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	

Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

§Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Por seguridad en relación a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del	

tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado

más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m^2 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año.

Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 μ g /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia

fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
	Ensayo 1¹			Ensayo 2²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6.	Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina,
Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,

Disolución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: se recomienda su utilización inmediata. Sin embargo, en su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su periodo de validez, para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

24 mg de polvo (correspondiente a 5 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de butilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno) y 1 ml de agua para preparaciones inyectables en una ampolla (vidrio de tipo I), con 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora. Tamaños de envase de 1.

O

24 mg de polvo (correspondiente a 5 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de butilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno) y 1 ml de agua para preparaciones inyectables en una ampolla (vidrio de tipo I). Tamaños de envase de 6.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Reconstitución de Viraferon, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: Viraferon se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 5 millones de UI/ml. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Durante la reconstitución se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la contaminación microbiana (consultar el prospecto).

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de Viraferon. Agitar suavemente para facilitar la completa

disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución reconstituida debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000
Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 10 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante.

Tras la reconstitución, 1 ml contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo de color blanco a crema.

Disolvente claro e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones.

Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen $< 47 \text{ kg}$ o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses

después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros

acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Debe considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en los pacientes que estén recibiendo regularmente/ repetidamente albúmina derivada de plasma humano.

Las medidas estándar para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma incluyen la selección de donantes, exploración de las donaciones de cada individuo y de los bancos de plasma, con marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se

administran medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser excluida totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o nuevos y a otros patógenos.

No hay transmisiones de virus notificadas con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Viraferon a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3).

Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos	

Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Raras:	Miocardopatía
Muy raras:	Infarto de miocardio, isquemia cardíaca
Frecuencia no conocida:	Arritmia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Muy raras:	Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Disnea*, tos*
Frecuentes:	Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva
Muy raras:	Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia
Frecuentes:	Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas
Muy raras:	Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival
Frecuencia no conocida:	Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia
Muy raras:	Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración
Frecuentes:	Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis
Muy raras:	Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Muy raras:	Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general
Frecuentes:	Dolor en el punto de inyección
Muy raras:	Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	

Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

§Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Por seguridad en relación a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo ^s Hipertiroidismo ^s , virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia ^s , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos^s Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso^s Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del	

tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado

más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m^2 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año.

Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 μ g /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia

fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
	Ensayo 1¹			Ensayo 2²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6.	Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina,
Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,

Disolución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: se recomienda su utilización inmediata. Sin embargo, en su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su periodo de validez, para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

24 mg de polvo (correspondiente a 10 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de butilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno) y 1 ml de agua para preparaciones inyectables en una ampolla (vidrio de tipo I), con 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora. Tamaños de envase de 1 y 10.

O

24 mg de polvo (correspondiente a 10 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de butilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno) y 1 ml de agua para preparaciones inyectables en una ampolla (vidrio de tipo I). Tamaños de envase de 6.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Reconstitución de Viraferon, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: Viraferon se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 10 millones de UI/ml. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Durante la reconstitución se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la contaminación microbiana (consultar el prospecto).

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de Viraferon. Agitar suavemente para facilitar la completa

disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución reconstituida debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000
Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de Viraferon solución inyectable, vial monodosis, contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 0,5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico,

el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen $< 47 \text{ kg}$ o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo,

pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si

aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse

inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló

trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina.

Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la	

nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]

Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración Psoriasis (nueva aparición o agravada) §, rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Polaquiuria Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre§, síntomas pseudogripales§, astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en el punto de inyección Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

§Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas,	

malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato	

reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una

especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica

inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron $\geq 80\%$ de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron $< 80\%$ del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 μ g /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4	Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Ensayo 1 ¹			Ensayo 2 ²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los

adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebétol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,
Edetato disódico,
Cloruro sódico,
M-cresol,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su período de validez, para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un período de hasta siete días antes de su utilización. Viraferon puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este período de siete días. Si el producto no se utiliza en el período de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo período de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de solución (correspondiente a 3 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).
Tamaños de envase de 1.

O

0,5 ml de solución (correspondiente a 3 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno),
con 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora.
Tamaños de envase de 1, 6 ó 12.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Viraferon solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, Viraferon, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/009

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000
Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de Viraferon solución inyectable, vial monodosis, contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 0,5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico,

el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo,

pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si

aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse

inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló

trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina.

Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la	

nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]

Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Polaquiuria Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en el punto de inyección Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía

Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino:</u> amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino:</u> dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece

que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580

Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 μ g /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
	Ensayo 1¹			Ensayo 2²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 μ g/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c μ g/semana) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20 × 10⁶ UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad

notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebeto si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,
Edetato disódico,
Cloruro sódico,
M-cresol,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su periodo de validez, para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. Viraferon puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de solución (correspondiente a 5 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).
Tamaños de envase de 1.

O

0,5 ml de solución (correspondiente a 5 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno),
con 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora.
Tamaños de envase de 1, 6 ó 12.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones.
Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Viraferon solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, Viraferon, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000
Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea

del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 10 millones de UI/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de Viraferon solución inyectable, vial monodosis, contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 1 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o

recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen $< 47 \text{ kg}$ o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas),

confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica

basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones

dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada una un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]

Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas

Muy raras:	Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival
Frecuencia no conocida:	Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia
Muy raras:	Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración
Frecuentes:	Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis
Muy raras:	Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Muy raras:	Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general
Frecuentes:	Dolor en el punto de inyección
Muy raras:	Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y

leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§]	

Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]

Lesiones traumáticas e intoxicaciones	
Frecuentes:	Laceración de la piel

§ Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(µg)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH					
Ensayo 1¹			Ensayo 2²		
interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	valor de p ^b

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

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados

fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,
Edetato disódico,
Cloruro sódico,
M-cresol,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su periodo de validez, para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. Viraferon puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de solución (correspondiente a 10 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).

Tamaños de envase de 1.

O

1 ml de solución (correspondiente a 10 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno), con 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora.

Tamaños de envase de 1, 6 ó 12.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones.

Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Viraferon solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, Viraferon, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La 1 solución debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000

Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 18 millones de UI/3 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de Viraferon solución inyectable, vial multidosis, contiene 18 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 3 ml de solución.

Un ml de solución contiene 6 millones de UI de interferón alfa-2b

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses

después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros

acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento

puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las

mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Faringitis*, infección vírica*
Frecuentes:	Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis
Raras:	Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Leucopenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia
Muy raras:	Anemia aplásica
Frecuencia no conocida:	Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§]	
Muy raras:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis

Frecuencia no conocida:	Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales	

Muy frecuentes:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia
Frecuentes:	Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas
Muy raras:	Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival
Frecuencia no conocida:	Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia
Muy raras:	Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración
Frecuentes:	Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis
Muy raras:	Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Muy raras:	Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general
Frecuentes:	Dolor en el punto de inyección
Muy raras:	Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico,

artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo ^s Hipertiroidismo ^s , virilismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad

Frecuentes:	Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de

los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(µg)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
Ensayo 1¹				Ensayo 2²		
interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a		interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	valor de p ^b

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

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados

fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,
Edetato disódico,
Cloruro sódico,
M-cresol,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura del recipiente: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 28 días entre 2°C – 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su periodo de validez, para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. Viraferon puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

3 ml de solución (correspondiente a 18 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).
Tamaños de envase de 1, 2 ó 12.

O

3 ml de solución (correspondiente a 18 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno),
con 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras.
Tamaños de envase de 1.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Viraferon solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, Viraferon, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000

Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de Viraferon solución inyectable, vial multidosis, contiene 25 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 2,5 ml de solución.

Un ml de solución contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas

desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

Viraferon puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas),

confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica

basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones

dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]

Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas

Muy raras:	Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival
Frecuencia no conocida:	Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia
Muy raras:	Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración
Frecuentes:	Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis
Muy raras:	Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Muy raras:	Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general
Frecuentes:	Dolor en el punto de inyección
Muy raras:	Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y

leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§]	

Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]

Lesiones traumáticas e intoxicaciones	
Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(µg)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH					
Ensayo 1¹			Ensayo 2²		
interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	valor de p ^b

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

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados

fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,
Edetato disódico,
Cloruro sódico,
M-cresol,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura del recipiente: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 28 días entre 2°C – 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Dentro de su periodo de validez, para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. Viraferon puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2,5 ml de solución (correspondiente a 25 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).

Tamaños de envase de 1, 2 ó 12.

O

2,5 ml de solución (correspondiente a 25 MUI) en un vial (vidrio de tipo I), con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno),

con 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Tamaños de envase de 1.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones.

Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Viraferon solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, Viraferon, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser clara e incolora.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/025

EU/1/99/128/026

EU/1/99/128/027

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000

Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 18 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un cartucho contiene 18 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 1,2 ml.

Un ml contiene 15 millones de UI de interferón alfa-2b.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 18 millones de UI en dosis que oscilan entre 1,5 y 6 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 1,5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Las presentaciones multidosis deberán emplearse en un único paciente.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a apacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

<u>Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC):</u> Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 %

frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento

puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las

mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Faringitis*, infección vírica*
Frecuentes:	Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis
Raras:	Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Leucopenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia
Muy raras:	Anemia aplásica
Frecuencia no conocida:	Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§]	
Muy raras:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis

Frecuencia no conocida:	Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales	

Muy frecuentes:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia
Frecuentes:	Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas
Muy raras:	Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival
Frecuencia no conocida:	Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia
Muy raras:	Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración
Frecuentes:	Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis
Muy raras:	Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Muy raras:	Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general
Frecuentes:	Dolor en el punto de inyección
Muy raras:	Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico,

artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo ^s Hipertiroidismo ^s , virilismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad

Frecuentes:	Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de

los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(µg)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
Ensayo 1¹				Ensayo 2²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	valor de p ^b

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

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con evolución severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y pacientes pediátricos.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a pacientes pediátricos con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Rebetol; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para interferón alfa-2b

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados

fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,
Edetato disódico,
Cloruro sódico,
M-cresol,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables c.s.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

15 meses

En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 27 días entre 2°C – 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 27 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,2 ml de solución (correspondiente a 18 MUI) en una pluma que consiste en un cartucho (vidrio de tipo I) sellado por un lado con una cápsula (aluminio) que contiene una membrana (goma de bromobutilo) y por el otro lado por un émbolo (goma de bromobutilo), con 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Tamaños de envase de 1, 2 u 8.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 18 millones de UI en dosis que oscilan entre 1,5 y 6 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 1,5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, debe inyectarse por vía subcutánea tras la colocación de la aguja de inyección y la selección de la dosis prescrita.

Debe sacarse la pluma de la nevera unos 30 minutos antes de la administración, a fin de que la solución inyectable alcance una temperatura ambiente (no más de 25°C).

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de cuatro semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. Para cada dosis debe utilizarse una aguja de inyección nueva. Tras cada dosis, debe eliminarse la aguja de inyección de manera segura y volver a introducirse inmediatamente la pluma en la nevera. En caso de retrasos accidentales en cuanto a la devolución de la pluma a la nevera, a lo largo del período de uso de cuatro semanas se permite un máximo de un total de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C.

Se proporcionan las agujas y toallitas suficientes para usar la pluma de Viraferon para la administración de las dosis medibles más pequeñas. Se debe decir al paciente que cualquier aguja y toallita que sobre después de que la dosis final se haya administrado con la pluma, debe ser desechada de manera segura.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, Viraferon, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser clara e incolora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles

Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/029

EU/1/99/128/030

EU/1/99/128/031

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000

Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 30 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un cartucho contiene 30 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 1,2 ml.

Un ml contiene 25 millones de UI de interferón alfa-2b.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 30 millones de UI en dosis que oscilan entre 2,5 y 10 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 2,5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Las presentaciones multidosis deberán emplearse en un único paciente.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros

acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento

puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las

mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Faringitis*, infección vírica*
Frecuentes:	Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis
Raras:	Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Leucopenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia
Muy raras:	Anemia aplásica
Frecuencia no conocida:	Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§]	
Muy raras:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis

Frecuencia no conocida:	Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales	

Muy frecuentes:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia
Frecuentes:	Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas
Muy raras:	Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival
Frecuencia no conocida:	Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia
Muy raras:	Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración
Frecuentes:	Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis
Muy raras:	Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Muy raras:	Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general
Frecuentes:	Dolor en el punto de inyección
Muy raras:	Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico,

artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo ^s Hipertiroidismo ^s , virilismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad

Frecuentes:	Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de

los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(µg)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
Ensayo 1¹				Ensayo 2²		
interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a		interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	valor de p ^b

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

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados

fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,
Edetato disódico,
Cloruro sódico,
M-cresol,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables c.s.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

15 meses

En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 27 días entre 2°C – 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 27 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,2 ml de solución (correspondiente a 30 MUI) en una pluma que consiste en un cartucho (vidrio de tipo I) sellado por un lado con una cápsula (aluminio) que contiene una membrana (goma de bromobutilo) y por el otro lado por un émbolo (goma de bromobutilo), con 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Tamaños de envase de 1, 2 u 8.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 30 millones de UI en dosis que oscilan entre 2,5 y 10 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 2,5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, debe inyectarse por vía subcutánea tras la colocación de la aguja de inyección y la selección de la dosis prescrita.

Debe sacarse la pluma de la nevera unos 30 minutos antes de la administración, a fin de que la solución inyectable alcance una temperatura ambiente (no más de 25°C).

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de cuatro semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. Para cada dosis debe utilizarse una aguja de inyección nueva. Tras cada dosis, debe eliminarse la aguja de inyección de manera segura y volver a introducirse inmediatamente la pluma en la nevera. En caso de retrasos accidentales en cuanto a la devolución de la pluma a la nevera, a lo largo del período de uso de cuatro semanas se permite un máximo de un total de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C.

Se proporcionan las agujas y toallitas suficientes para usar la pluma de Viraferon para la administración de las dosis medibles más pequeñas. Se debe decir al paciente que cualquier aguja y toallita que sobre después de que la dosis final se haya administrado con la pluma, debe ser desechada de manera segura.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, Viraferon, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser clara e incolora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles

Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/032

EU/1/99/128/033

EU/1/99/128/034

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000

Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 60 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un cartucho contiene 60 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 1,2 ml.

Un ml contiene 50 millones de UI de interferón alfa-2b.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 60 millones de UI en dosis que oscilan entre 5 y 20 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica:

Pacientes adultos:

Viraferon está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos (ver sección 4.4).

El mejor modo de usar Viraferon en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños y adolescentes:

Viraferon está destinado para su uso como parte de un régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC sérico. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso, teniendo en cuenta cualquier evidencia de progresión de la enfermedad, tal como inflamación hepática y fibrosis, así como los factores pronóstico de respuesta, genotipo del VHC y carga viral. Se deberá valorar el beneficio esperado del tratamiento frente a los hallazgos de seguridad observados en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Las presentaciones multidosis deberán emplearse en un único paciente.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Si, durante el curso del tratamiento con Viraferon en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con Viraferon. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con Viraferon.

Hepatitis C Crónica: Viraferon se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes: Interferón alfa-2b 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver el RPC de ribavirina solución oral).

Pacientes con recidiva (adultos):

Viraferon se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

Adultos: La eficacia de Viraferon se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. Viraferon se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Viraferon en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

Viraferon solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con Viraferon solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Viraferon solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Niños y adolescentes: La eficacia y seguridad de Viraferon en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica mantenida (valor de predicción negativo del 96 %). Se define la respuesta virológica como ausencia de ARN-VHC detectable a las 12 semanas de tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento en estos pacientes.

Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Las respuestas virológicas después de 1 año de tratamiento y de 6 meses de seguimiento fueron del 36 % para el genotipo 1 y del 81 % para los genotipos 2/3/4.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas.
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides.
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Viraferon e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina,

se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Viraferon, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas severas está contraindicado (ver sección 4.3)

Durante el tratamiento con Viraferon se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con Viraferon. Todo paciente que durante el tratamiento con Viraferon desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con Viraferon, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con Viraferon deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Viraferon debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con Viraferon, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con Viraferon especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de Viraferon en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de Viraferon se han registrado convulsiones.

Los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con Viraferon deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con Viraferon. No se hay datos de niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de Viraferon en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Suspender el tratamiento con Viraferon en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento

puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con Viraferon por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó Viraferon como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que Viraferon puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con Viraferon por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de Viraferon si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con Viraferon, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con Viraferon si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con Viraferon no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento (ver también Niños y adolescentes, seguimiento del tiroides).

Seguimiento suplementario específico para niños y adolescentes

Seguimiento del tiroides: Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de TSH. Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con Viraferon, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con Viraferon puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan anomalías tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Crecimiento y Desarrollo: Durante un tratamiento de 1 año se produjo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución del percentil medio del 9 %) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución del percentil medio del 13 %). Se observó una inversión general de estas tendencias durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Sin embargo, según los datos provisionales de un estudio de seguimiento a largo plazo, 12 (14 %) de 84 niños presentaron una disminución > 15 del percentil en la tasa de crecimiento lineal, de los cuales 5 (6 %) niños presentaron una disminución > 30 del percentil a pesar de no haber sido tratados durante más de 1 año. Además, los resultados preclínicos de toxicidad juvenil en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina han mostrado una disminución leve, relacionada con la dosis, en el crecimiento general (ver sección 5.3). Por lo tanto, debe evaluarse el balance riesgo/beneficio del uso combinado de interferón alfa-2b y ribavirina en niños pequeños antes del inicio de la terapia. Se recomienda a los médicos que hagan seguimiento del crecimiento de los niños tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. No hay datos de los efectos a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la maduración sexual.

Coinfección por VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir Viraferon y ribavirina a la TARGA (ver la Ficha Técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las

mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Determinaciones de Laboratorio:

Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con Viraferon, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con Viraferon, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de Viraferon siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver sección 4.6 y sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con Viraferon.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre Viraferon y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de Viraferon en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con Viraferon, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.4).

(Ver también la ficha técnica de la ribavirina si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Viraferon deberá emplearse con precaución en el hombre fértil. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Viraferon solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina: La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando Viraferon en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles y sus parejas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben usar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de Ribavirina).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con Viraferon y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si Viraferon se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver en la ficha técnica de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató a los pacientes con Viraferon solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de Viraferon tres veces a la semana. En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de Viraferon solo o en combinación con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Faringitis*, infección vírica*
Frecuentes:	Bronquitis, sinusitis, herpes simple (resistente), rinitis
Raras:	Neumonía [§]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Leucopenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia
Muy raras:	Anemia aplásica
Frecuencia no conocida:	Aplasia pura de la serie roja, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§]	
Muy raras:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis

Frecuencia no conocida:	Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, diabetes agravada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, alteración del sueño, disminución de la libido Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Alteración del estado mental [§]
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Mareo, cefalea, disminución de la concentración, sequedad de boca Temblor, parestesia, hipoestesia, migraña, enrojecimiento facial, somnolencia, alteraciones en el gusto Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis epiléptica, alteraciones de la consciencia, encefalopatía, neuropatía, polineuropatía Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retinianas [§] , neuritis óptica, edema papilar, pérdida de la agudeza o del campo visual, exudados algodonosos [§]
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, tinnitus Pérdida auditiva, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitaciones, taquicardia Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Disnea*, tos* Epistaxis, alteración respiratoria, congestión nasal, rinorrea, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§]
Trastornos gastrointestinales	

Muy frecuentes:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia
Frecuentes:	Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, heces blandas
Muy raras:	Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, sangrado gingival
Frecuencia no conocida:	Trastorno periodontal no especificado, trastorno dental no especificado [§]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia
Muy raras:	Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, sequedad cutánea*, rash*, aumento de la sudoración
Frecuentes:	Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteración cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis
Muy raras:	Rabdomiólisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Muy raras:	Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, mastodinia, dismenorrea, menorragia, alteración menstrual, molestias vaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección*, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general
Frecuentes:	Dolor en el punto de inyección
Muy raras:	Necrosis en el punto de inyección, edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con Viraferon en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

Estas reacciones adversas también se han notificado con Viraferon en monoterapia.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico,

artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

Población pediátrica

Niños y adolescentes – Hepatitis C crónica

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de acontecimientos adversos en la escasa población pediátrica estudiada fue similar al observado en adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría en relación a la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 %) y de peso (media de la disminución del percentil del 13 %) (ver sección 4.4). Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, fiebre, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos pediátricos	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$) – Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo ^s Hipertiroidismo ^s , virilismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, alteración del sueño, sueños anormales, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Enfermedad de Raynaud, enrojecimiento facial, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Úlceras bucales, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, rash Reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, fiebre [§] , síntomas pseudogripales [§] , malestar general, irritabilidad

Frecuentes:	Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración de la piel

[§]Ver sección 4.4

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

Viraferon es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de E. coli que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de Viraferon se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Viraferon se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de

los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² 3 veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta mantenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pacientes adultos: Se ha estudiado Viraferon solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de Viraferon utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Viraferon se administró a una dosis de 3 MUI 3 veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con Viraferon solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la **Tabla 3**.

La co-administración de Viraferon con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de Viraferon para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Viraferon + ribavirina, comparada con Viraferon solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con Viraferon + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (**Tabla 3**).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con Viraferon en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica mantenida con Viraferon + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana)

I/R Viraferon (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron Viraferon más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(µg)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o Viraferon (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o Viraferon (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras Viraferon en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
Ensayo 1¹				Ensayo 2²		
interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a		interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MUI TVS) + ribavirina (800- 1.200 mg) ^d	valor de p ^b

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

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 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.

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con Viraferon en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a Viraferon incrementó en 10 veces la eficacia de Viraferon utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica:

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. Las tasas de respuesta virológica mantenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8)

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Número (%) de pacientes

1. Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Viraferon en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

Niños y adolescentes: Se resumen en la **Tabla 6** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para Viraferon inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de Viraferon y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para Viraferon y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para Viraferon

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con Viraferon se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados

fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante periodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver sección 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento (ver sección 4.4 y la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar Viraferon en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro,
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato,
Edetato disódico,
Cloruro sódico,
M-cresol,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables c.s.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

15 meses

En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 27 días entre 2°C – 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 27 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,2 ml de solución (correspondiente a 60 MUI) en una pluma que consiste en un cartucho (vidrio de tipo I) sellado por un lado con una cápsula (aluminio) que contiene una membrana (goma de bromobutilo) y por el otro lado por un émbolo (goma de bromobutilo), con 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Tamaños de envase de 1, 2 u 8.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 60 millones de UI en dosis que oscilan entre 5 y 20 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, debe inyectarse por vía subcutánea tras la colocación de la aguja de inyección y la selección de la dosis prescrita.

Debe sacarse la pluma de la nevera unos 30 minutos antes de la administración, a fin de que la solución inyectable alcance una temperatura ambiente (no más de 25°C).

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse Viraferon”).

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de cuatro semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. Para cada dosis debe utilizarse una aguja de inyección nueva. Tras cada dosis, debe eliminarse la aguja de inyección de manera segura y volver a introducirse inmediatamente la pluma en la nevera. En caso de retrasos accidentales en cuanto a la devolución de la pluma a la nevera, a lo largo del período de uso de cuatro semanas se permite un máximo de un total de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C.

Se proporcionan las agujas y toallitas suficientes para usar la pluma de Viraferon para la administración de las dosis medibles más pequeñas. Se debe decir al paciente que cualquier aguja y toallita que sobre después de que la dosis final se haya administrado con la pluma, debe ser desechada de manera segura.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, Viraferon, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser clara e incolora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles

Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/035

EU/1/99/128/036

EU/1/99/128/037

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 de Marzo de 2000

Fecha de la última renovación: 23 de Mayo de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

SP (Brinny) Company
Innishannon, County Cork
Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 1 millón de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 1 millón de UI de interferón alfa-2b y aporta 1 millón de UI por ml de interferón alfa-2b tras su reconstitución de acuerdo a las instrucciones.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y disolución de albúmina humana

Una ampolla de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 millón de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución, utilice la solución reconstituida inmediatamente o dentro de las 24 horas si se conserva en nevera (2°C - 8°C).

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 1 MUI polvo

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 1 millón de UI/ml polvo para inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 millón de UI/ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 3 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b y aporta 3 millones de UI por ml de interferón alfa-2b tras su reconstitución de acuerdo a las instrucciones.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y disolución de albúmina humana

Una ampolla de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales de polvo y 6 ampollas de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución, utilice la solución reconstituida inmediatamente o dentro de las 24 horas si se conserva en nevera (2°C - 8°C).

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/002 1 vial de polvo
EU/1/99/128/003 6 viales de polvo

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Viraferon 3 MUI polvo

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 3 millones de UI/ml polvo para inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 millones de UI/ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 5 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b y aporta 5 millones de UI por ml de interferón alfa-2b tras su reconstitución de acuerdo a las instrucciones.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y disolución de albúmina humana

Una ampolla de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales de polvo y 6 ampollas de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución, utilice la solución reconstituida inmediatamente o dentro de las 24 horas si se conserva en nevera (2°C - 8°C).

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/004 1 vial de polvo
EU/1/99/128/005 6 viales de polvo

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Viraferon 5 MUI polvo

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 5 millones de UI/ml polvo para inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 millones de UI/ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 10 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b y aporta 10 millones de UI por ml de interferón alfa-2b tras su reconstitución de acuerdo a las instrucciones.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y disolución de albúmina humana

Una ampolla de disolvente contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales de polvo y 6 ampollas de disolvente

10 viales de polvo, 10 ampollas de disolvente, 10 jeringas para inyección, 20 agujas de inyección y 10 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución, utilice la solución reconstituida inmediatamente o dentro de las 24 horas si se conserva en nevera (2°C - 8°C).

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/006 1 vial de polvo
EU/1/99/128/007 6 viales de polvo
EU/1/99/128/008 10 viales de polvo

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Viraferon 10 MUI polvo

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 10 millones de UI/ml polvo para inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 millones de UI/ml

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial, ampolla de disolvente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente de Viraferon
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b en 0,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable

1 vial monodosis

1 vial monodosis, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales monodosis, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras

12 viales monodosis, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/009 1 vial monodosis

EU/1/99/128/010 1 vial monodosis, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora

EU/1/99/128/011 6 viales monodosis

EU/1/99/128/012 12 viales monodosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 3 MUI solución

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 millones de UI/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b en 0,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable

1 vial monodosis

1 vial monodosis, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales monodosis, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras

12 viales monodosis, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/013 1 vial monodosis

EU/1/99/128/014 1 vial monodosis, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora

EU/1/99/128/015 6 viales monodosis

EU/1/99/128/016 12 viales monodosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 5 MUI solución

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 millones de UI/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 10 millones de UI/ml solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 millones de UI/ml solución inyectable

1 vial monodosis

1 vial monodosis, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales monodosis, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras

12 viales monodosis, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/017 1 vial monodosis

EU/1/99/128/018 1 vial monodosis, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora

EU/1/99/128/019 6 viales monodosis

EU/1/99/128/020 12 viales monodosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 10 MUI solución

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 10 millones de UI/ml solución inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 millones de UI/1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 18 millones de UI/3 ml solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 18 millones de UI de interferón alfa-2b en 3 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

18 millones de UI/3 ml solución inyectable
1 vial multidosis
1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
2 viales multidosis
12 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/021 1 vial multidosis

EU/1/99/128/022 1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

EU/1/99/128/023 2 viales multidosis

EU/1/99/128/024 12 viales multidosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 18 MUI solución

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 18 millones de UI/3 ml solución inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

18 millones de UI/3 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 25 millones de UI de interferón alfa-2b en 2,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable
1 vial multidosis
1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
2 viales multidosis
12 viales multidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/025 1 vial multidosis

EU/1/99/128/026 1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

EU/1/99/128/027 2 viales multidosis

EU/1/99/128/028 12 viales multidosis

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 25 MUI solución

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 millones de UI/2,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 18 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma contiene 18 millones de UI de interferón alfa-2b en 1,2 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

18 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
1 pluma, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
2 plumas, 24 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
8 plumas, 96 agujas de inyección y 96 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/029 1 pluma
EU/1/99/128/030 2 plumas
EU/1/99/128/031 8 plumas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 18 MUI pluma

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta de la pluma

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 18 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

18 millones de UI/pluma

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 30 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma contiene 30 millones de UI de interferón alfa-2b en 1,2 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
1 pluma, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
2 plumas, 24 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
8 plumas, 96 agujas de inyección y 96 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/032 1 pluma
EU/1/99/128/033 2 plumas
EU/1/99/128/034 8 plumas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 30 MUI pluma

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta de la pluma

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 30 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 millones de UI/pluma

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viraferon 60 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma contiene 60 millones de UI de interferón alfa-2b en 1,2 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
1 pluma, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
2 plumas, 24 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
8 plumas, 96 agujas de inyección y 96 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/128/035 1 pluma
EU/1/99/128/036 2 plumas
EU/1/99/128/037 8 plumas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viraferon 60 MUI pluma

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta de la pluma

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Viraferon 60 millones de UI solución inyectable pluma multidosis
interferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 millones de UI/pluma

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 1 millón de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).

- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).
- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Información importante sobre algunos de los componentes de Viraferon

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra la hepatitis A y B si usted regularmente/repetidamente recibe albúmina derivada de plasma humano.

Este medicamento contiene disolución de albúmina humana como excipiente. Cuando los medicamentos están hechos a partir de sangre humana o plasma, deben tomarse ciertas medidas para prevenir que las infecciones pasen a los pacientes. Estas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar que se excluyen los que tienen riesgo de tener alguna infección, y el análisis de cada donación y banco de plasma por si contienen signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en el tratamiento de la sangre o plasma que pueden inactivar o eliminar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, la posibilidad de transmitir una infección no puede ser excluida totalmente. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o nuevo o a otros tipos de infecciones.

No hay infecciones por virus comunicadas con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de Viraferon se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un registro de los lotes utilizados.

3. CÓMO USAR VIRAHERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAHERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cerosa o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y

severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):

neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

La solución debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, debe conservarse en nevera entre 2°C - 8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 1 millón de UI/ml.
- Los demás componentes son glicina, hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y disolución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo de color blanco a crema está contenido en un vial de vidrio de 2 ml y el disolvente claro e incoloro se presenta en una ampolla de vidrio de 2 ml con 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25

Malta

168 Christopher Street

CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sigalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para Viraferon (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de Viraferon;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de Viraferon, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de Viraferon. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de Viraferon inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de Viraferon y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Injecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de Viraferon con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. La solución debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, debe conservarse en nevera entre 2°C - 8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes.

Medición de la dosis de Viraferon a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

Medicamento con autorización

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 3 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).

- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).
- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Información importante sobre algunos de los componentes de Viraferon

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra la hepatitis A y B si usted regularmente/repetidamente recibe albúmina derivada de plasma humano.

Este medicamento contiene disolución de albúmina humana como excipiente. Cuando los medicamentos están hechos a partir de sangre humana o plasma, deben tomarse ciertas medidas para prevenir que las infecciones pasen a los pacientes. Estas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar que se excluyen los que tienen riesgo de tener alguna infección, y el análisis de cada donación y banco de plasma por si contienen signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en el tratamiento de la sangre o plasma que pueden inactivar o eliminar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, la posibilidad de transmitir una infección no puede ser excluida totalmente. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o nuevo o a otros tipos de infecciones.

No hay infecciones por virus comunicadas con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de Viraferon se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un registro de los lotes utilizados.

3. CÓMO USAR VIRAHERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAHERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y

severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):

neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

La solución debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, debe conservarse en nevera entre 2°C - 8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 3 millones de UI/ml.
- Los demás componentes son glicina, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y disolución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo de color blanco a crema está contenido en un vial de vidrio de 2 ml y el disolvente claro e incoloro se presenta en una ampolla de vidrio de 2 ml.

Viraferon se presenta en dos formatos diferentes:

- Envase con 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- Envase con 6 viales de polvo para solución inyectable y 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

Magyarország

Alkotás u. 53.

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

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

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sigalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para Viraferon (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de Viraferon;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de Viraferon, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de Viraferon. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de Viraferon inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de Viraferon y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Injecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de Viraferon con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. La solución debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, debe conservarse en nevera entre 2°C - 8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes.

Medición de la dosis de Viraferon a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

Medicamento con autorización

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 5 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Información importante sobre algunos de los componentes de Viraferon

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra la hepatitis A y B si usted regularmente/repetidamente recibe albúmina derivada de plasma humano.

Este medicamento contiene disolución de albúmina humana como excipiente. Cuando los medicamentos están hechos a partir de sangre humana o plasma, deben tomarse ciertas medidas para prevenir que las infecciones pasen a los pacientes. Estas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar que se excluyen los que tienen riesgo de tener alguna infección, y el análisis de cada donación y banco de plasma por si contienen signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en el tratamiento de la sangre o plasma que pueden inactivar o eliminar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, la posibilidad de transmitir una infección no puede ser excluida totalmente. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o nuevo o a otros tipos de infecciones.

No hay infecciones por virus comunicadas con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de Viraferon se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un registro de los lotes utilizados.

3. CÓMO USAR VIRAHERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAHERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y

severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):

neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

La solución debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, debe conservarse en nevera entre 2°C - 8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 5 millones de UI/ml.
- Los demás componentes son glicina, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y disolución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo de color blanco a crema está contenido en un vial de vidrio de 2 ml y el disolvente claro e incoloro se presenta en una ampolla de vidrio de 2 ml.

Viraferon se presenta en dos formatos diferentes:

- Envase con 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- Envase con 6 viales de polvo para solución inyectable y 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Magyarország

Alkotás u. 53.

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

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

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para Viraferon (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de Viraferon;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de Viraferon, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de Viraferon. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis. Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de Viraferon inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de Viraferon y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Injecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de Viraferon con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. La solución debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, debe conservarse en nevera entre 2°C - 8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes.

Medición de la dosis de Viraferon a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de

la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 10 millones de UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Información importante sobre algunos de los componentes de Viraferon

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra la hepatitis A y B si usted regularmente/repetidamente recibe albúmina derivada de plasma humano.

Este medicamento contiene disolución de albúmina humana como excipiente. Cuando los medicamentos están hechos a partir de sangre humana o plasma, deben tomarse ciertas medidas para prevenir que las infecciones pasen a los pacientes. Estas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar que se excluyen los que tienen riesgo de tener alguna infección, y el análisis de cada donación y banco de plasma por si contienen signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en el tratamiento de la sangre o plasma que pueden inactivar o eliminar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, la posibilidad de transmitir una infección no puede ser excluida totalmente. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o nuevo o a otros tipos de infecciones.

No hay infecciones por virus comunicadas con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de Viraferon se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un registro de los lotes utilizados.

3. CÓMO USAR VIRAHERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAHERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cerosa o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y

severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):

neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

La solución debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, debe conservarse en nevera entre 2°C - 8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 10 millones de UI/ml.
- Los demás componentes son glicina, hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y disolución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo de color blanco a crema está contenido en un vial de vidrio de 2 ml y el disolvente claro e incoloro se presenta en una ampolla de vidrio de 2 ml.

Viraferon se presenta en 3 formatos diferentes:

- Envase con 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- Envase con 6 viales de polvo para solución inyectable y 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables
- Envase con 10 viales de polvo para solución inyectable, 10 ampollas de agua para preparaciones inyectables, 10 jeringas para inyección, 20 agujas de inyección y 10 toallitas limpiadoras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

Magyarország

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 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)

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sigalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para Viraferon (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de Viraferon;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de Viraferon, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de Viraferon. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis. Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de Viraferon inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de Viraferon y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Injecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de Viraferon con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. La solución debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, debe conservarse en nevera entre 2°C - 8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes.

Medición de la dosis de Viraferon a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de

la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

3. CÓMO USAR VIRAFERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y*

adolescentes – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cética o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):
neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):
tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.
Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un período de hasta siete días antes de su uso. Viraferon puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 3 millones de UI en un vial monodosis

- Los demás componentes son hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como solución inyectable

La solución clara e incolora está contenida en un vial de vidrio con 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora. Envases con 1, 6 ó 12. También está disponible el vial solo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμους
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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon solución inyectable;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de Viraferon

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de Viraferon.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de Viraferon en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de Viraferon e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

3. CÓMO USAR VIRAFERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y*

adolescentes – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cética o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):
neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):
tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.
Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un período de hasta siete días antes de su uso. Viraferon puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 5 millones de UI en un vial monodosis

- Los demás componentes son hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como solución inyectable.

La solución clara e incolora está contenida en un vial de vidrio con 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora. Envases con 1, 6 ó 12. También está disponible el vial solo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 Αλμους
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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon solución inyectable;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de Viraferon

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de Viraferon.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de Viraferon en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de Viraferon e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 10 millones de UI/ml solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

3. CÓMO USAR VIRAFERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y*

adolescentes – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cerosa o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):
neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):
tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.
Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un período de hasta siete días antes de su uso. Viraferon puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

El producto no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 10 millones de UI en un vial monodosis

- Los demás componentes son hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como solución inyectable.

La solución clara e incolora está contenida en un vial de vidrio con 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora. Envases con 1, 6 ó 12. También está disponible el vial solo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμους
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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon solución inyectable;
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de Viraferon

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de Viraferon.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de Viraferon en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de Viraferon e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 18 millones de UI/3 ml solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

3. CÓMO USAR VIRAFERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y*

adolescentes – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cética o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):
neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):
tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.
Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un período de hasta siete días antes de su uso. Viraferon puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

Una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C – 8°C.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 18 millones de UI en un vial multidosis
- Los demás componentes son hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

- Un ml de solución contiene 6 millones de UI de interferón alfa-2b

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como solución inyectable.

La solución clara e incolora está contenida en un vial de vidrio.

Viraferon se presenta en cuatro formatos diferentes:

- Envase con 1 vial
- Envase con 1 vial, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- Envase con 2 viales
- Envase con 12 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon solución inyectable;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de Viraferon

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de Viraferon.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de Viraferon en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de Viraferon e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta.

Volumen a extraer en función de la dosis:

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando Viraferon 18 millones de UI/3 ml solución inyectable
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

3. CÓMO USAR VIRAFERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y*

adolescentes – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cerosa o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):
neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):
tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.
Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un período de hasta siete días antes de su uso. Viraferon puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

Una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C – 8°C.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 25 millones de UI en un vial multidosis
- Los demás componentes son hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

- Un ml de solución contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como solución inyectable.

La solución clara e incolora está contenida en un vial de vidrio.

Viraferon se presenta en cuatro formatos diferentes:

- Envase con 1 vial
- Envase con 1 vial, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- Envase con 2 viales
- Envase con 12 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

GR-174 55 Αλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígala paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de Viraferon solución inyectable;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de Viraferon

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de Viraferon.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de Viraferon en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de Viraferon e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de Viraferon. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta.

Volumen a extraer en función de la dosis:

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando Viraferon 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: debe ser clara e incolora. No la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita. El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 18 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

3. CÓMO USAR VIRAFERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y*

adolescentes – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cética o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):
neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):
tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.
Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de cuatro semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. A lo largo del período de uso de cuatro semanas se permite un máximo de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C para cubrir los retrasos accidentales en la devolución de la pluma a la nevera.

Dependiendo de su dosis, puede tener agujas y toallitas de sobra en el envase. Por favor, deséchelas de manera segura.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 18 millones de UI/pluma
- Los demás componentes son hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como solución inyectable.

La solución clara e incolora está contenida en un cartucho de vidrio.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 18 millones de UI en dosis que oscilan entre 1,5 y 6 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 1,5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

Viraferon se presenta en los tres siguientes formatos:

Viraferon, 18 millones de UI/pluma, solución inyectable:

- 1 pluma, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 2 plumas, 24 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
- 8 plumas, 96 agujas de inyección y 96 toallitas limpiadoras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

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

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sigalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- la pluma multidosis de Viraferon;
- una aguja para la inyección subcutánea (suministrada en el envase);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente. Utilice las agujas de inyección que se suministran en el envase sólo para Viraferon. Utilice una nueva aguja de inyección para cada dosis. Asegúrese de que la solución se encuentra a temperatura ambiente en el momento de la inyección.

Los diagramas A y B muestran las diferentes partes de la pluma y de la aguja de inyección. Las partes más importantes a destacar son las siguientes:

- La escala del pulsador le señala la dosis que ha sido fijada.
- La franja con el código de color marrón y el pulsador se encuentran en la parte inferior de la pluma cuando ésta se mantiene en posición vertical con el capuchón hacia arriba.
- La pluma sólo puede taparse de manera completa con el capuchón cuando el triángulo de la escala del capuchón se encuentra alineado con el indicador de dosis del cuerpo de la pluma.

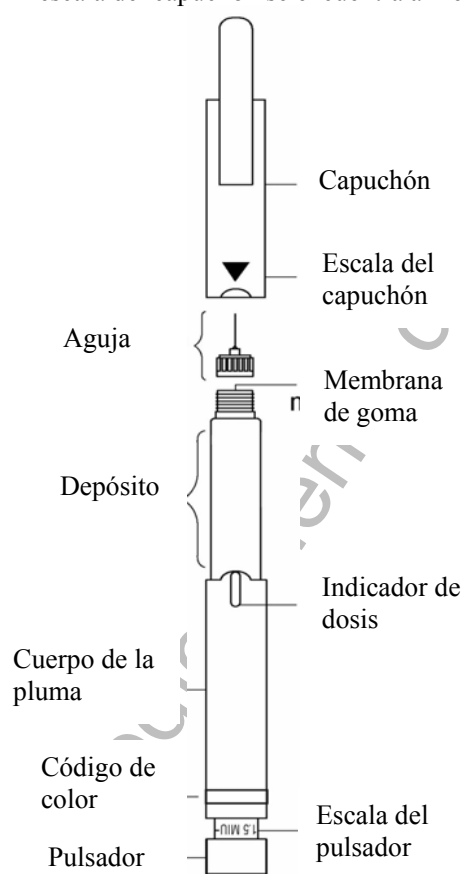


Diagrama A

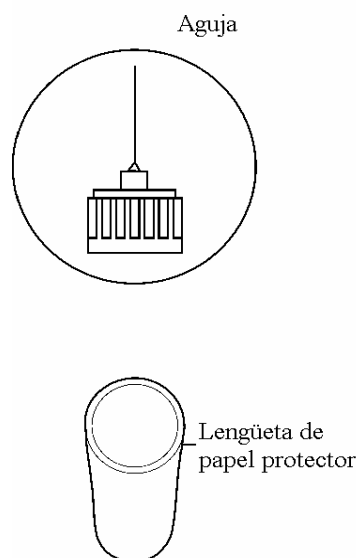
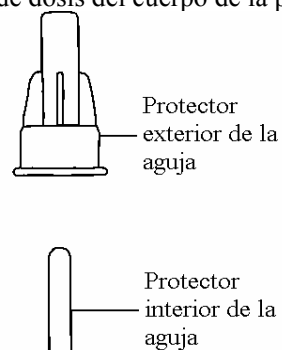


Diagrama B

Medición de la dosis de Viraferon

Saque la pluma de la nevera una media hora antes de la administración de la dosis, de forma que la solución que se encuentra en la pluma haya alcanzado la temperatura ambiente cuando se vaya a inyectar.

Una vez que esté listo para administrarse la inyección, prepare su pluma de la siguiente manera:

Compruebe que Viraferon, solución inyectable, tiene un aspecto claro e incoloro antes de su empleo. No utilizar si no se muestra uniformemente claro o si contiene cualquier partícula.

Retire el capuchón de la pluma y desinfecte la membrana de goma (ver el Diagrama C) con una toallita limpiadora.

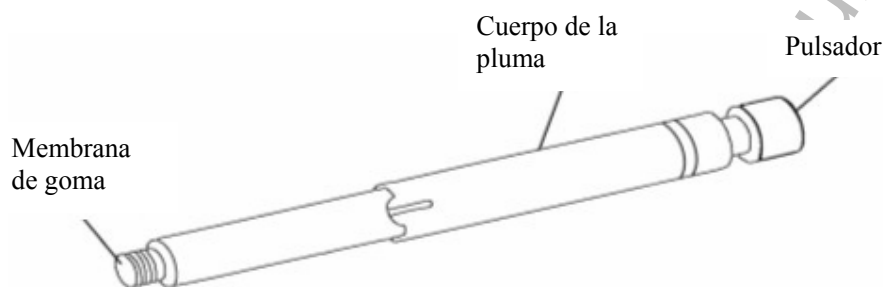


Diagrama C

Retire la lengüeta de papel protector de la aguja de inyección. Observe que, al retirar la lengüeta de papel protector, queda al descubierto la porción trasera de la aguja de inyección (ver el Diagrama D).

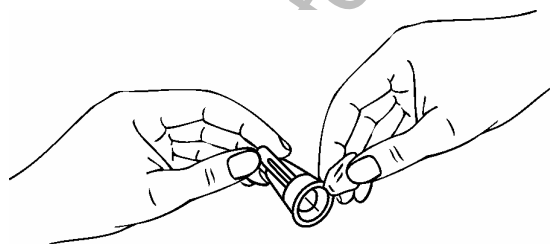


Diagrama D

Monte con suavidad la aguja de inyección en la pluma tal y como se muestra en el Diagrama E. (Observe que la porción trasera de la aguja de inyección perfora la membrana de goma que ha desinfectado previamente). Ahora enrosque la aguja de inyección en la pluma, girándola en el sentido de las agujas del reloj, hasta que quede firmemente ajustada (ver el Diagrama F).

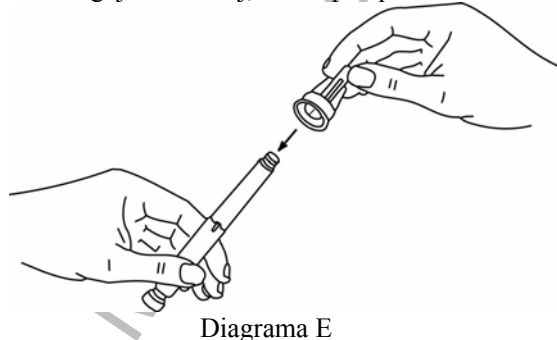


Diagrama E

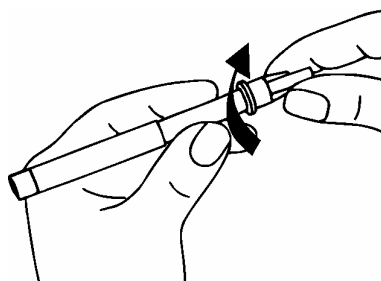


Diagrama F

Primero, retire el protector exterior de la aguja de inyección (Diagrama G). A continuación, retire con cuidado el protector interior de la aguja de inyección, teniendo en cuenta que la aguja de inyección quedará ahora al descubierto (Diagrama H). Conserve el protector exterior de la aguja de inyección para su empleo posterior.

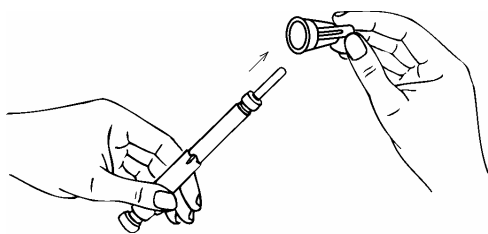


Diagrama G

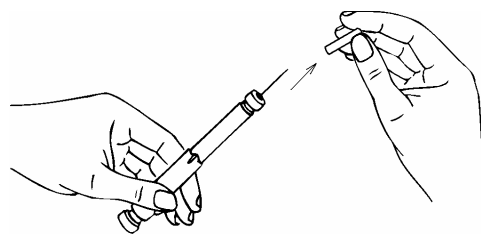


Diagrama H

La pluma está ya lista para su empleo. Como una pequeña cantidad de aire se puede acumular en la aguja de inyección y en el depósito durante el almacenamiento, el siguiente paso es la eliminación de las eventuales burbujas de aire. Esto se denomina Eliminación de Aire.

Mantenga Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, con la punta de la aguja de inyección hacia arriba.

Golpee el depósito con un dedo, de forma que las burbujas de aire se concentren en la parte superior del depósito, inmediatamente por debajo de la aguja de inyección (Diagrama I).

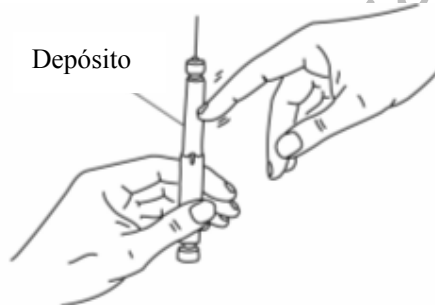


Diagrama I

Sujete la pluma por el cuerpo y gire el depósito en la dirección de la flecha del Diagrama J (en sentido de las agujas del reloj) hasta que oiga un “click”.

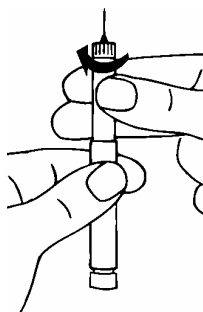


Diagrama J

Manteniendo la pluma con la aguja hacia arriba, presione el pulsador a fondo y vea si aparece una gota de Viraferon, solución inyectable, en la punta de la aguja de inyección. (Observe la gota en la punta de la aguja de inyección en el Diagrama K, debajo).

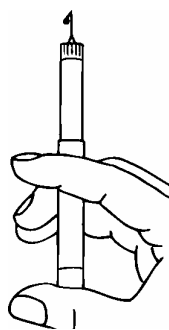


Diagrama K

Si no apareciera la gota, use una pluma diferente y devuelva la pluma defectuosa a quien se la proporcionó.

Nota: es posible que quede algo de aire en la pluma, pero carece de importancia, ya que se ha eliminado el aire de la aguja de inyección y la dosis será la exacta.

Vuelva a colocar el capuchón de Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, con el “triángulo” en frente del indicador de dosis, tal y como se ve en el Diagrama L.

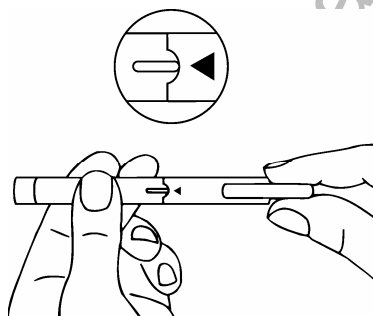


Diagrama L

La pluma está ya lista para que fije la dosis. Para el siguiente paso, sujete la pluma por la mitad del cuerpo. Esto permitirá que el pulsador se mueva libremente, asegurando que se fije la dosis correcta.

Para fijar la dosis precisa, mantenga la pluma horizontalmente por el cuerpo con una mano. Con la otra, gire el capuchón en el sentido de las agujas del reloj, tal como muestra la flecha del Diagrama M. Observará como el pulsador sale hacia afuera, indicando la dosis fijada. Para fijar la dosis correcta, gire el capuchón las veces que a continuación se señalan:

Número de “giros” y “clicks” Dosis correspondientes (millones de UI)
utilizando Viraferon, solución inyectable,
pluma multidosis 18 millones
de UI/pluma:

1 giro completo (5 clicks)	1,5
6 clicks	1,8
7 clicks	2,1
8 clicks	2,4
9 clicks	2,7
2 giros completos (10 clicks)	3
11 clicks	3,3
12 clicks	3,6
13 clicks	3,9
14 clicks	4,2
3 giros completos (15 clicks)	4,5
16 clicks	4,8
17 clicks	5,1
18 clicks	5,4
19 clicks	5,7
4 giros completos (20 clicks)*	6

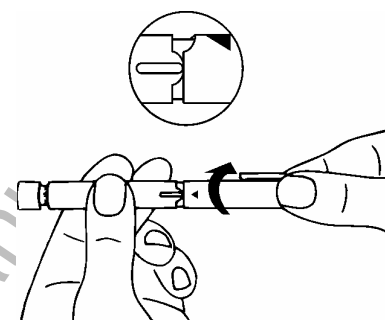


Diagrama M

*4 giros completos corresponden a la dosis máxima a administrar en una inyección. La pluma está diseñada para administrar su contenido de 18 millones de UI en dosis que oscilan entre 1,5 y 6 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 1,5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

La escala del pulsador indicará la dosis que ha fijado (ver el Diagrama N, debajo). En el caso de dosis correspondientes a giros completos, la escala se alineará con la dosis correcta marcada. En el caso de dosis que corresponden a clicks intermedios entre giros completos, la escala se colocará entre las dos dosis marcadas correspondientes a giros completos. En este momento, compruebe que la dosis es la correcta.

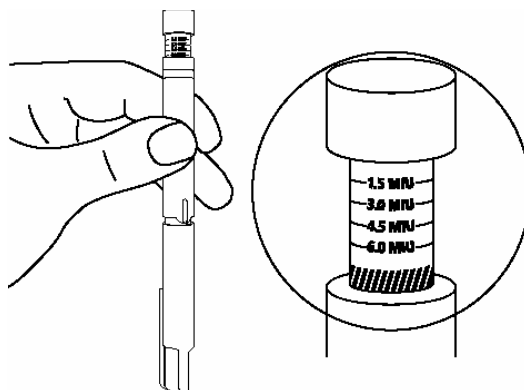


Diagrama N

Tras cada giro completo, asegúrese de que el triángulo se encuentra enfrente del indicador de dosis (ver el Diagrama O). Si hubiera seleccionado una dosis equivocada, gire simplemente el capuchón hacia atrás (en sentido inverso a las agujas del reloj) todo lo que pueda hasta que el pulsador se encuentre completamente dentro, y comience de nuevo. Una vez que ha fijado la dosis correcta, ya puede administrarse la inyección.

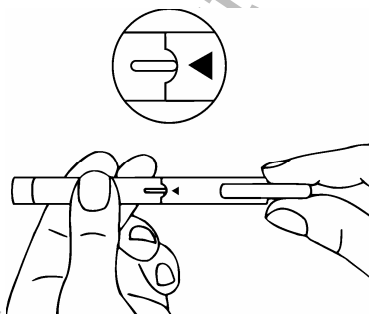


Diagrama O

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano, coja la pluma y sujétela como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de aproximadamente 45°.

Después, presione completamente el pulsador (ver el Diagrama P).

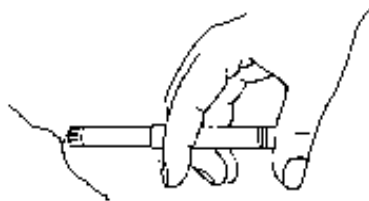


Diagrama P

Dejando presionado el pulsador, mantenga la aguja de inyección inyectada unos segundos para permitir que Viraferon, solución inyectable, se distribuya bajo la piel, después extraiga la aguja.

Vuelva a poner con cuidado el protector exterior de la aguja de inyección (Ver el Diagrama Q).

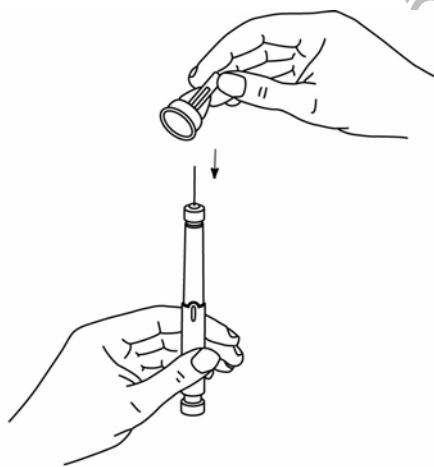


Diagrama Q

Desenrosque completamente el conjunto de aguja de inyección haciendo un movimiento de giro inverso a las agujas del reloj, tal y como se muestra en el Diagrama R. A continuación, desmonte cuidadosamente la aguja de inyección de la pluma y deséchela con su protector puesto (ver el Diagrama S).

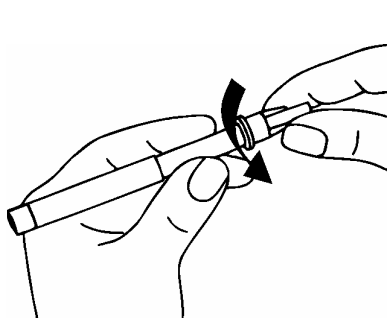


Diagrama R

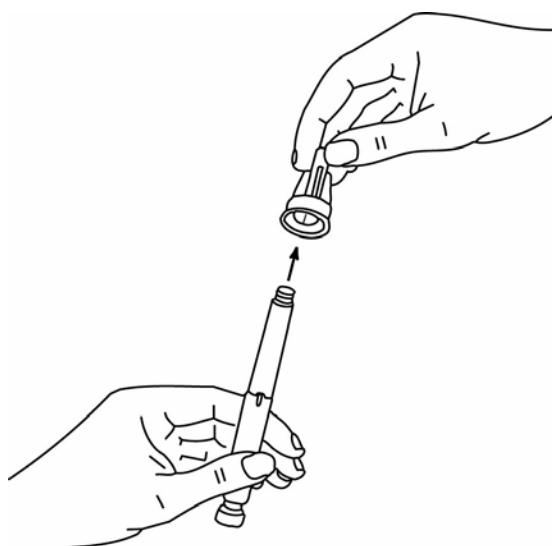


Diagrama S

Vuelva a poner el capuchón a la pluma con el triángulo enfrente del indicador de dosis, tal y como se muestra en el Diagrama T. Después, introduzca de nuevo la pluma en la nevera.

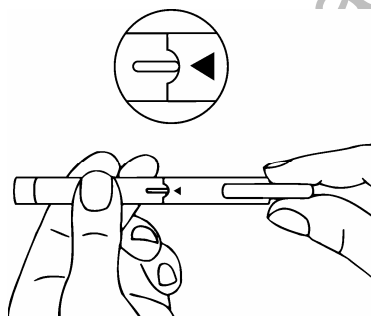


Diagrama T

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 30 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

3. CÓMO USAR VIRAFERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y*

adolescentes – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cerosa o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):
neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):
tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.
Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de cuatro semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. A lo largo del período de uso de cuatro semanas se permite un máximo de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C para cubrir los retrasos accidentales en la devolución de la pluma a la nevera.

Dependiendo de su dosis, puede tener agujas y toallitas de sobra en el envase. Por favor, deséchelas de manera segura.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 30 millones de UI/pluma

- Los demás componentes son hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como solución inyectable.

La solución clara e incolora está contenida en un cartucho de vidrio.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 30 millones de UI en dosis que oscilan entre 2,5 y 10 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar administrarán un máximo de 12 dosis de 2,5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

Viraferon se presenta en tres formatos diferentes:

Viraferon, 30 millones de UI/pluma, solución inyectable

- Envase con 1 pluma, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- Envase con 2 plumas, 24 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
- Envase con 8 plumas, 96 agujas de inyección y 96 toallitas limpiadoras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9

Österreich

Badener Strasse 23

EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sigalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- la pluma multidosis de Viraferon;
- una aguja para la inyección subcutánea (suministrada en el envase);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente. Utilice las agujas de inyección que se suministran en el envase sólo para Viraferon. Utilice una nueva aguja de inyección para cada dosis. Asegúrese de que la solución se encuentra a temperatura ambiente en el momento de la inyección.

Los diagramas A y B muestran las diferentes partes de la pluma y de la aguja de inyección. Las partes más importantes a destacar son las siguientes:

- La escala del pulsador le señala la dosis que ha sido fijada.
- La franja con el código de color azul y el pulsador se encuentran en la parte inferior de la pluma cuando ésta se mantiene en posición vertical con el capuchón hacia arriba.
- La pluma sólo puede taparse de manera completa con el capuchón cuando el triángulo de la escala del capuchón se encuentra alineado con el indicador de dosis del cuerpo de la pluma.

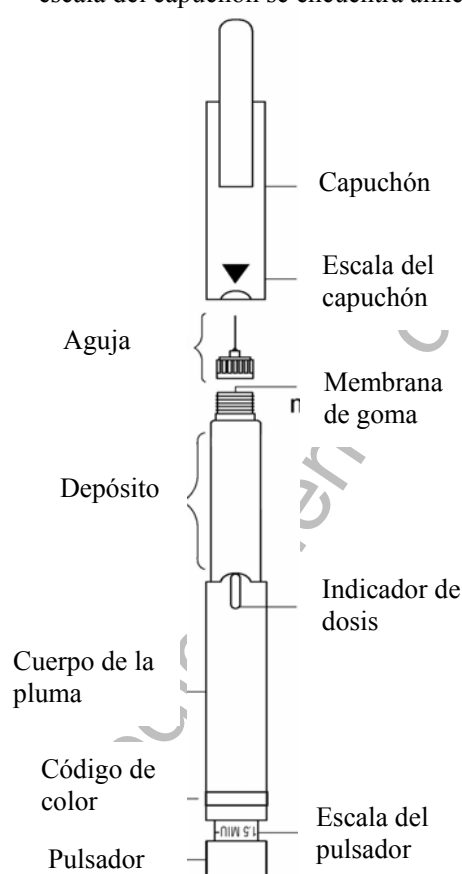


Diagrama A

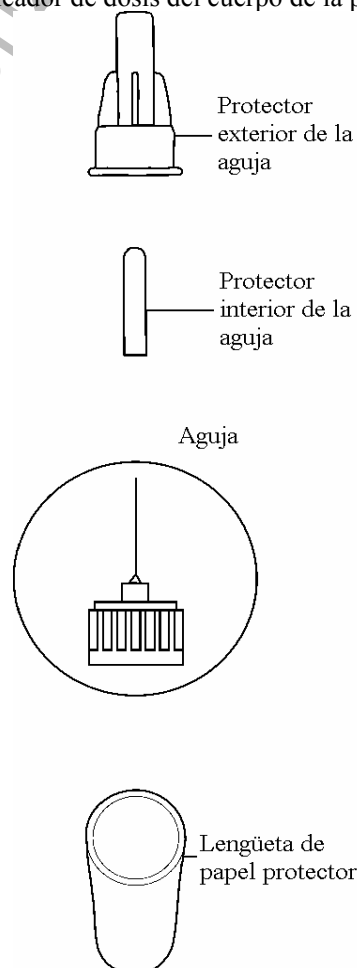


Diagrama B

Medición de la dosis de Viraferon

Saque la pluma de la nevera una media hora antes de la administración de la dosis, de forma que la solución que se encuentra en la pluma haya alcanzado la temperatura ambiente cuando se vaya a inyectar.

Una vez que esté listo para administrarse la inyección, prepare su pluma de la siguiente manera:

Compruebe que Viraferon, solución inyectable, tiene un aspecto claro e incoloro antes de su empleo. No utilizar si no se muestra uniformemente claro o si contiene cualquier partícula.

Retire el capuchón de la pluma y desinfecte la membrana de goma (ver el Diagrama C) con una toallita limpiadora.

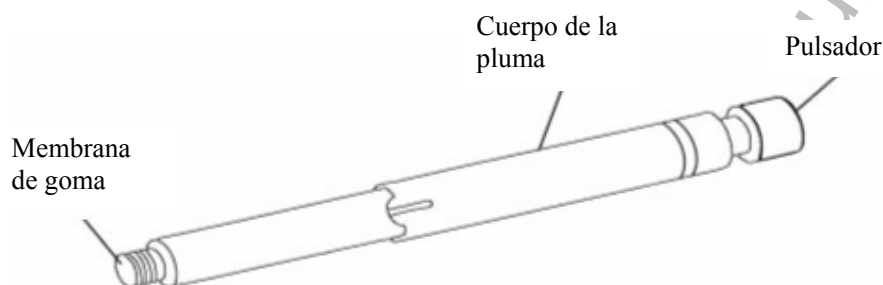


Diagrama C

Retire la lengüeta de papel protector de la aguja de inyección. Observe que, al retirar la lengüeta de papel protector, queda al descubierto la porción trasera de la aguja de inyección (ver el Diagrama D).

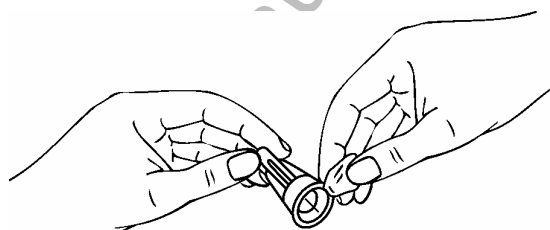


Diagrama D

Monte con suavidad la aguja de inyección en la pluma tal y como se muestra en el Diagrama E. (Observe que la porción trasera de la aguja de inyección perfora la membrana de goma que ha desinfectado previamente). Ahora enrosque la aguja de inyección en la pluma, girándola en el sentido de las agujas del reloj, hasta que quede firmemente ajustada (ver el Diagrama F).



Diagrama E

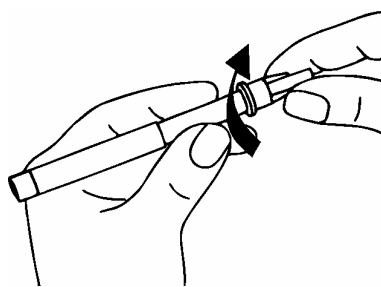


Diagrama F

Primero, retire el protector exterior de la aguja de inyección (Diagrama G). A continuación, retire con cuidado el protector interior de la aguja de inyección, teniendo en cuenta que la aguja de inyección

quedará ahora al descubierto (Diagrama H). Conserve el protector exterior de la aguja de inyección para su empleo posterior.

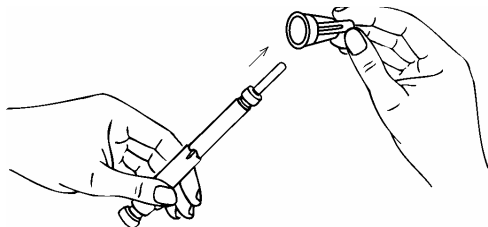


Diagrama G

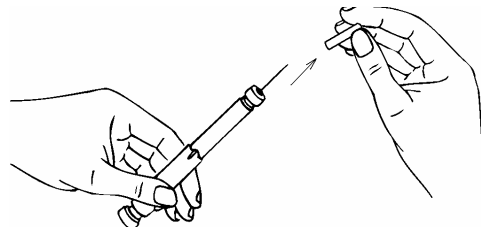


Diagrama H

La pluma está ya lista para su empleo. Como una pequeña cantidad de aire se puede acumular en la aguja de inyección y en el depósito durante el almacenamiento, el siguiente paso es la eliminación de las eventuales burbujas de aire. Esto se denomina Eliminación de Aire.

Mantenga Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, con la punta de la aguja de inyección hacia arriba.

Golpee el depósito con un dedo, de forma que las burbujas de aire se concentren en la parte superior del depósito, inmediatamente por debajo de la aguja de inyección (Diagrama I).



Diagrama I

Sujete la pluma por el cuerpo y gire el depósito en la dirección de la flecha del Diagrama J (en sentido de las agujas del reloj) hasta que oiga un “click”.

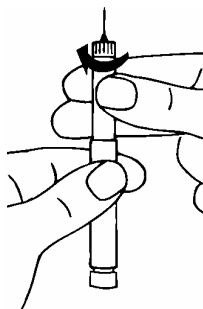


Diagrama J

Manteniendo la pluma con la aguja hacia arriba, presione el pulsador a fondo y vea si aparece una gota de Viraferon, solución inyectable, en la punta de la aguja de inyección. (Observe la gota en la punta de la aguja de inyección en el Diagrama K, debajo).

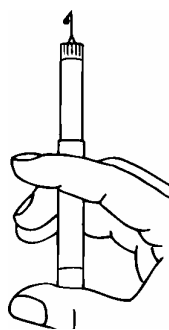


Diagrama K

Si no apareciera la gota, use una pluma diferente y devuelva la pluma defectuosa a quien se la proporcionó.

Nota: es posible que quede algo de aire en la pluma, pero carece de importancia, ya que se ha eliminado el aire de la aguja de inyección y la dosis será la exacta.

Vuelva a colocar el capuchón de Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, con el “triángulo” en frente del indicador de dosis, tal y como se ve en el Diagrama L.

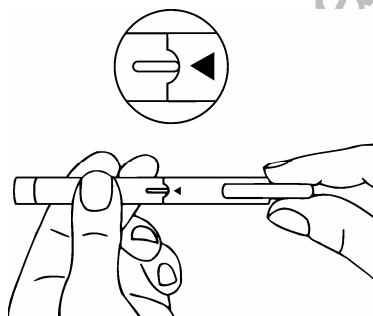


Diagrama L

La pluma está ya lista para que fije la dosis. Para el siguiente paso, sujete la pluma por la mitad del cuerpo. Esto permitirá que el pulsador se mueva libremente, asegurando que se fije la dosis correcta.

Para fijar la dosis precisa, mantenga la pluma horizontalmente por el cuerpo con una mano. Con la otra, gire el capuchón en el sentido de las agujas del reloj, tal como muestra la flecha del Diagrama M. Observará como el pulsador sale hacia afuera, indicando la dosis fijada. Para fijar la dosis correcta, gire el capuchón las veces que a continuación se señalan:

Número de “giros” y “clicks” Dosis correspondientes (millones de UI)
utilizando Viraferon, solución inyectable,
pluma multidosis 30 millones
de UI/pluma:

1 giro completo (5 clicks)	2,5
6 clicks	3
7 clicks	3,5
8 clicks	4
9 clicks	4,5
2 giros completos (10 clicks)	5
11 clicks	5,5
12 clicks	6
13 clicks	6,5
14 clicks	7
3 giros completos (15 clicks)	7,5
16 clicks	8
17 clicks	8,5
18 clicks	9
19 clicks	9,5
4 giros completos (20 clicks)*	10

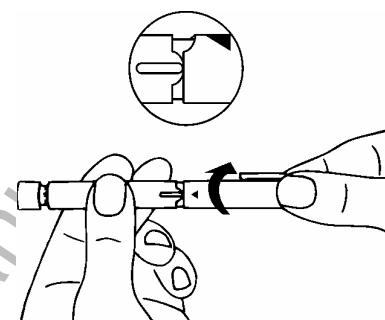


Diagrama M

*4 giros completos corresponden a la dosis máxima a administrar en una inyección. La pluma está diseñada para administrar su contenido de 30 millones de UI en dosis que oscilan entre 2,5 y 10 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 2,5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

La escala del pulsador indicará la dosis que ha fijado (ver el Diagrama N, debajo). En el caso de dosis correspondientes a giros completos, la escala se alinearán con la dosis correcta marcada. En el caso de dosis que corresponden a clicks intermedios entre giros completos, la escala se colocará entre las dos dosis marcadas correspondientes a giros completos. En este momento, compruebe que la dosis es la correcta.

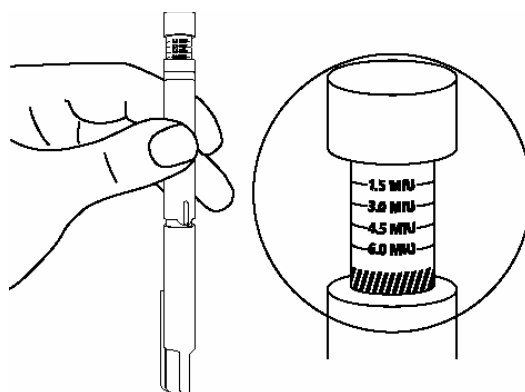


Diagrama N

Tras cada giro completo, asegúrese de que el triángulo se encuentra enfrente del indicador de dosis (ver el Diagrama O). Si hubiera seleccionado una dosis equivocada, gire simplemente el capuchón hacia atrás (en sentido inverso a las agujas del reloj) todo lo que pueda hasta que el pulsador se encuentre completamente dentro, y comience de nuevo. Una vez que ha fijado la dosis correcta, ya puede administrarse la inyección.

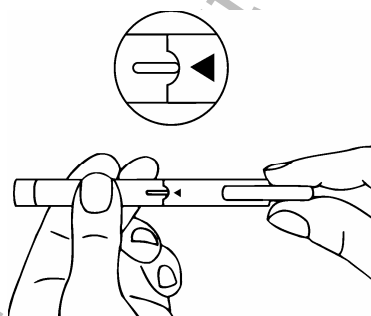


Diagrama O

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano, coja la pluma y sujétela como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de aproximadamente 45°.

Después, presione completamente el pulsador (ver el Diagrama P).

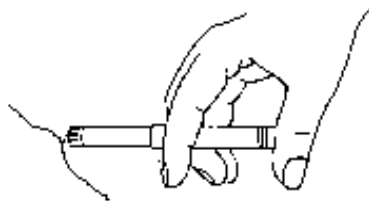


Diagrama P

Dejando presionado el pulsador, mantenga la aguja de inyección inyectada unos segundos para permitir que Viraferon, solución inyectable, se distribuya bajo la piel, después extraiga la aguja.

Vuelva a poner con cuidado el protector exterior de la aguja de inyección (Ver el Diagrama Q).

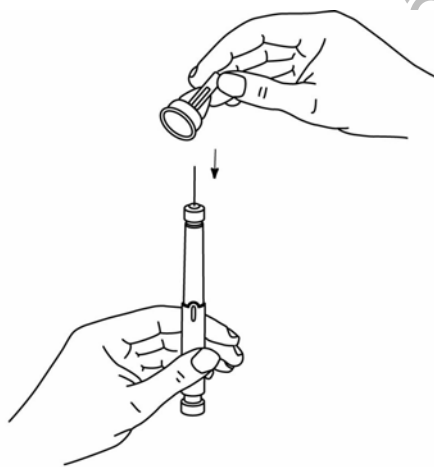


Diagrama Q

Desenrosque completamente el conjunto de aguja de inyección haciendo un movimiento de giro inverso a las agujas del reloj, tal y como se muestra en el Diagrama R. A continuación, desmonte cuidadosamente la aguja de inyección de la pluma y deséchela con su protector puesto (ver el Diagrama S).

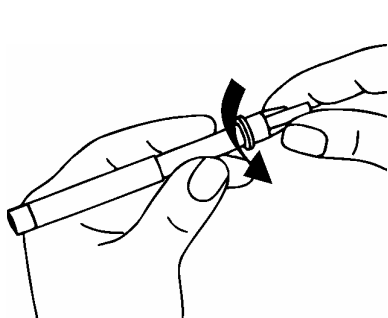


Diagrama R

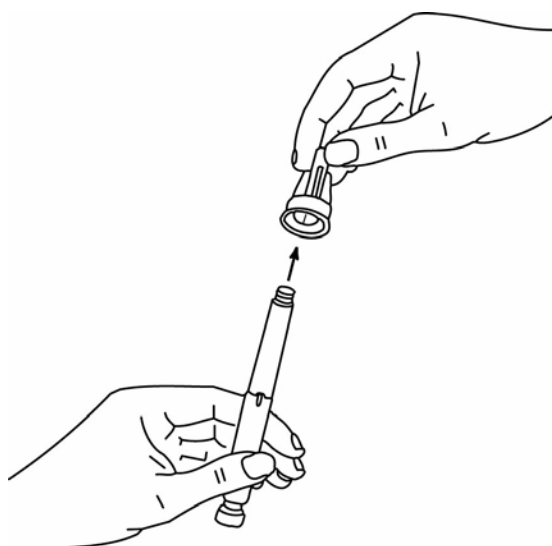


Diagrama S

Vuelva a poner el capuchón a la pluma con el triángulo enfrente del indicador de dosis, tal y como se muestra en el Diagrama T. Después, introduzca de nuevo la pluma en la nevera.

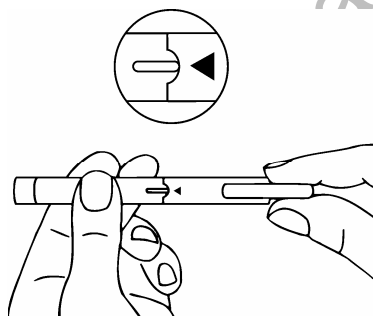


Diagrama T

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Viraferon 60 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis Interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viraferon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Viraferon
3. Cómo usar Viraferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viraferon
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRAFERON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viraferon (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. Viraferon se emplea en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

Viraferon se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños y adolescentes de edad igual o superior a 3 años y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. ANTES DE USAR VIRAFERON

No use Viraferon

- si es alérgico (hipersensible) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de Viraferon.
- si presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Tenga especial cuidado con Viraferon

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver Embarazo).
- si ha tenido un trastorno nervioso o mental grave. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver “No use Viraferon”).

- si durante el tratamiento con Viraferon alguna vez ha presentado depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4).
- si tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con Viraferon.
- cuando esté recibiendo Viraferon, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH, vea **Uso de otros medicamentos**.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con Viraferon y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Viraferon y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento de un año, muchos niños no crecieron o no ganaron tanto peso como se esperaba. Sin embargo, durante los seis meses después del tratamiento esta tendencia fue generalmente reversible, aunque algunos niños no volvieron a sus tasas previas de crecimiento en el primer año después de terminar el tratamiento.

Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una tensión arterial alta o baja.

Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse.

Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Viraferon puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con Viraferon.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Viraferon y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con Viraferon y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Viraferon con los alimentos y bebidas

Mientras esté siendo tratado con Viraferon, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de tensión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe Viraferon en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este producto está presente en la leche materna. Por lo tanto, no amamante a un lactante si está siendo tratada con Viraferon. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

3. CÓMO USAR VIRAFERON

Su médico le ha prescrito Viraferon específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de Viraferon a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta Viraferon usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños de edad igual o superior a 3 años y*

adolescentes – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina)

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de Viraferon solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, ribavirina). Si se le prescribe Viraferon en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de Viraferon es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

Viraferon se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que Viraferon se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON).

Se administra una dosis de Viraferon en cada día programado. Viraferon se administra tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, o se lo administra un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viraferon de su médico. No supere la dosis recomendada y use Viraferon durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más Viraferon del que debiera

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar Viraferon

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma Viraferon en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viraferon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Algunas personas se deprimen cuando toman Viraferon solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas personas tuvieron pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Uso pediátrico: Los niños son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Viraferon y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con Viraferon e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a Viraferon. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cética o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables.

Al comienzo del tratamiento con Viraferon, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes):

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes, pero menos de 1 de cada 10 pacientes):

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, dedos de manos y pies muy sensibles al frío, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes, pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):
neumonía

Efectos adversos comunicados muy raramente (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):
tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.
Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se ha comunicado con el uso de Viraferon el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFERON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de cuatro semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. A lo largo del período de uso de cuatro semanas se permite un máximo de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C para cubrir los retrasos accidentales en la devolución de la pluma a la nevera.

Dependiendo de su dosis, puede tener agujas y toallitas de sobra en el envase. Por favor, deséchelas de manera segura.

No utilice Viraferon después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No utilice Viraferon si observa cambios en el aspecto de Viraferon.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viraferon

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 60 millones de UI/pluma

- Los demás componentes son hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Viraferon se presenta como solución inyectable.

La solución clara e incolora está contenida en un cartucho de vidrio.

La pluma está diseñada para administrar su contenido de 60 millones de UI en dosis que oscilan entre 5 y 20 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

Viraferon se presenta en tres formatos diferentes:

Viraferon, 60 millones de UI/pluma, solución inyectable:

- Envase con 1 pluma, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- Envase con 2 plumas, 24 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
- Envase con 8 plumas, 96 agujas de inyección y 96 toallitas limpiadoras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9

Österreich

Badener Strasse 23

EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

CÓMO AUTOINYECTARSE VIRAFERON

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse Viraferon usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse Viraferon. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- la pluma multidosis de Viraferon;
- una aguja para la inyección subcutánea (suministrada en el envase);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente. Utilice las agujas de inyección que se suministran en el envase sólo para Viraferon. Utilice una nueva aguja de inyección para cada dosis. Asegúrese de que la solución se encuentra a temperatura ambiente en el momento de la inyección.

Los diagramas A y B muestran las diferentes partes de la pluma y de la aguja de inyección. Las partes más importantes a destacar son las siguientes:

- La escala del pulsador le señala la dosis que ha sido fijada.
- La franja con el código de color rosa y el pulsador se encuentran en la parte inferior de la pluma cuando ésta se mantiene en posición vertical con el capuchón hacia arriba.
- La pluma sólo puede taparse de manera completa con el capuchón cuando el triángulo de la escala del capuchón se encuentra alineado con el indicador de dosis del cuerpo de la pluma.

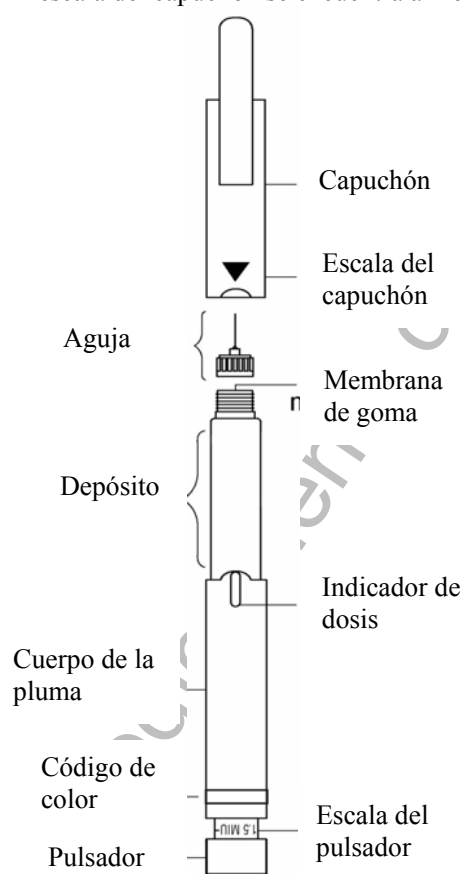


Diagrama A

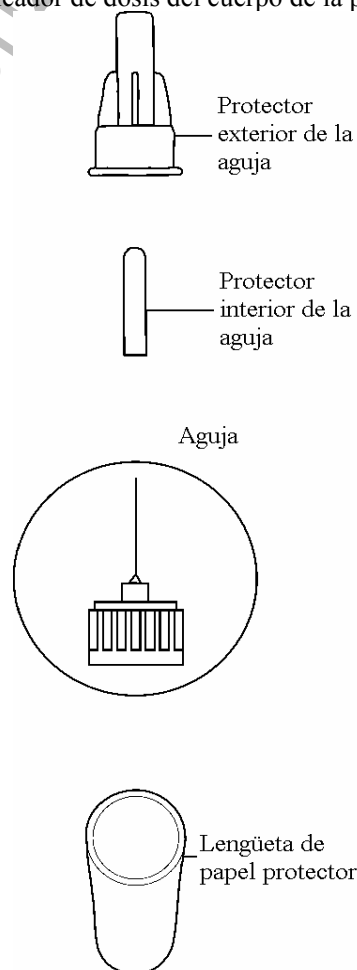


Diagrama B

Medición de la dosis de Viraferon

Saque la pluma de la nevera una media hora antes de la administración de la dosis, de forma que la solución que se encuentra en la pluma haya alcanzado la temperatura ambiente cuando se vaya a inyectar.

Una vez que esté listo para administrarse la inyección, prepare su pluma de la siguiente manera:

Compruebe que Viraferon, solución inyectable, tiene un aspecto claro e incoloro antes de su empleo. No utilizar si no se muestra uniformemente claro o si contiene cualquier partícula.

Retire el capuchón de la pluma y desinfecte la membrana de goma (ver el Diagrama C) con una toallita limpiadora.

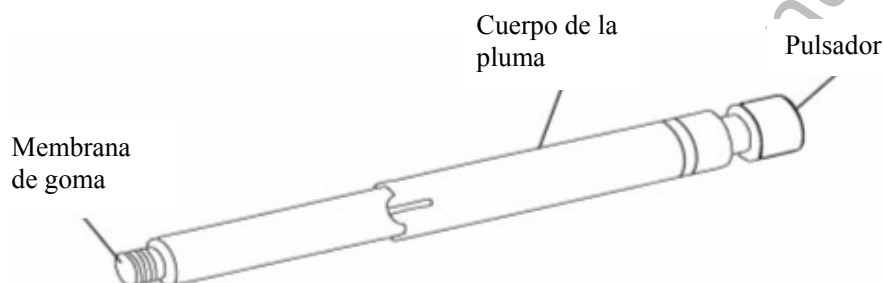


Diagrama C

Retire la lengüeta de papel protector de la aguja de inyección. Observe que, al retirar la lengüeta de papel protector, queda al descubierto la porción trasera de la aguja de inyección (ver el Diagrama D).

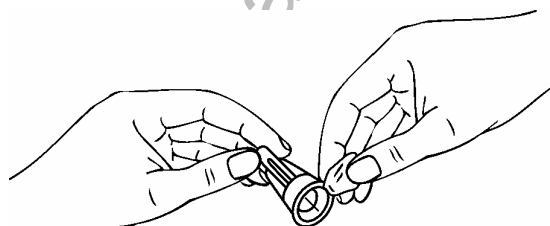


Diagrama D

Monte con suavidad la aguja de inyección en la pluma tal y como se muestra en el Diagrama E. (Observe que la porción trasera de la aguja de inyección perfora la membrana de goma que ha desinfectado previamente). Ahora enrosque la aguja de inyección en la pluma, girándola en el sentido de las agujas del reloj, hasta que quede firmemente ajustada (ver el Diagrama F).

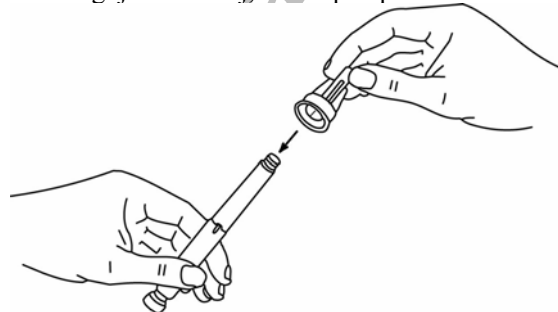


Diagrama E

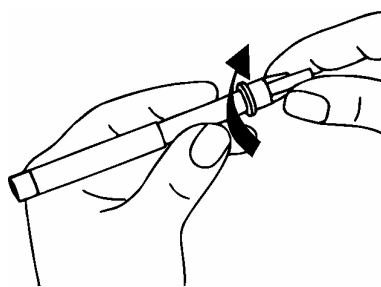


Diagrama F

Primero, retire el protector exterior de la aguja de inyección (Diagrama G). A continuación, retire con cuidado el protector interior de la aguja de inyección, teniendo en cuenta que la aguja de inyección

quedará ahora al descubierto (Diagrama H). Conserve el protector exterior de la aguja de inyección para su empleo posterior.

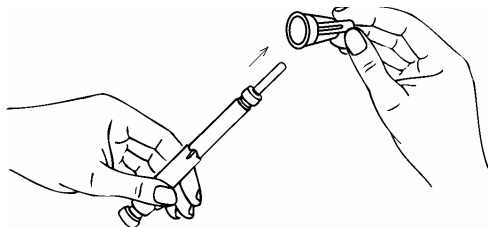


Diagrama G

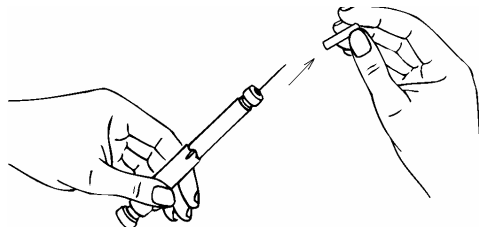


Diagrama H

La pluma está ya lista para su empleo. Como una pequeña cantidad de aire se puede acumular en la aguja de inyección y en el depósito durante el almacenamiento, el siguiente paso es la eliminación de las eventuales burbujas de aire. Esto se denomina Eliminación de Aire.

Mantenga Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, con la punta de la aguja de inyección hacia arriba.

Golpee el depósito con un dedo, de forma que las burbujas de aire se concentren en la parte superior del depósito, inmediatamente por debajo de la aguja de inyección (Diagrama I).



Diagrama I

Sujete la pluma por el cuerpo y gire el depósito en la dirección de la flecha del Diagrama J (en sentido de las agujas del reloj) hasta que oiga un “click”.

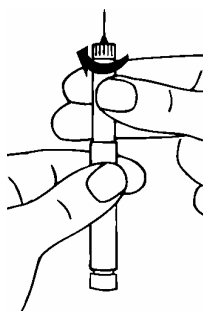


Diagrama J

Manteniendo la pluma con la aguja hacia arriba, presione el pulsador a fondo y vea si aparece una gota de Viraferon, solución inyectable, en la punta de la aguja de inyección. (Observe la gota en la punta de la aguja de inyección en el Diagrama K, debajo).

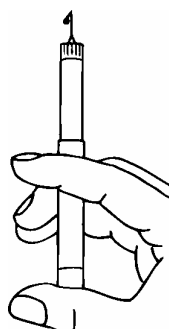


Diagrama K

Si no apareciera la gota, use una pluma diferente y devuelva la pluma defectuosa a quien se la proporcionó.

Nota: es posible que quede algo de aire en la pluma, pero carece de importancia, ya que se ha eliminado el aire de la aguja de inyección y la dosis será la exacta.

Vuelva a colocar el capuchón de Viraferon, solución inyectable, pluma multidosis, con el “triángulo” en frente del indicador de dosis, tal y como se ve en el Diagrama L.

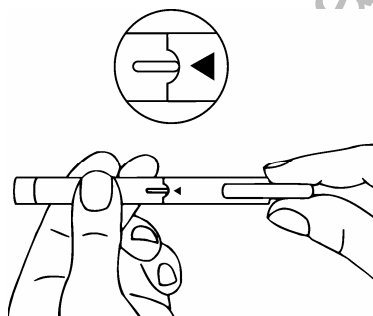


Diagrama L

La pluma está ya lista para que fije la dosis. Para el siguiente paso, sujete la pluma por la mitad del cuerpo. Esto permitirá que el pulsador se mueva libremente, asegurando que se fije la dosis correcta.

Para fijar la dosis precisa, mantenga la pluma horizontalmente por el cuerpo con una mano. Con la otra, gire el capuchón en el sentido de las agujas del reloj, tal como muestra la flecha del Diagrama M. Observará como el pulsador sale hacia afuera, indicando la dosis fijada. Para fijar la dosis correcta, gire el capuchón las veces que a continuación se señalan:

Número de “giros” y “clicks” Dosis correspondientes (millones de UI)
utilizando Viraferon, solución inyectable,
pluma multidosis 60 millones
de UI/pluma:

1 giro completo (5 clicks)	5
6 clicks	6
7 clicks	7
8 clicks	8
9 clicks	9
2 giros completos (10 clicks)	10
11 clicks	11
12 clicks	12
13 clicks	13
14 clicks	14
3 giros completos (15 clicks)	15
16 clicks	16
17 clicks	17
18 clicks	18
19 clicks	19
4 giros completos (20 clicks)*	20

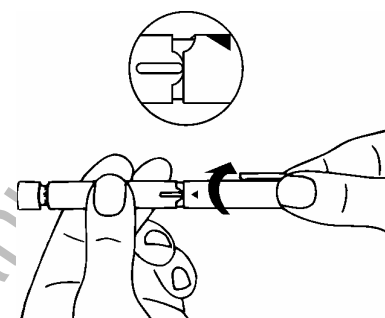


Diagrama M

*4 giros completos corresponden a la dosis máxima a administrar en una inyección. La pluma está diseñada para administrar su contenido de 60 millones de UI en dosis que oscilan entre 5 y 20 millones de UI. Con la pluma se podrán administrar un máximo de 12 dosis de 5 millones de UI durante un periodo no superior a 4 semanas.

La escala del pulsador indicará la dosis que ha fijado (ver el Diagrama N, debajo). En el caso de dosis correspondientes a giros completos, la escala se alineará con la dosis correcta marcada. En el caso de dosis que corresponden a clicks intermedios entre giros completos, la escala se colocará entre las dos dosis marcadas correspondientes a giros completos. En este momento, compruebe que la dosis es la correcta.

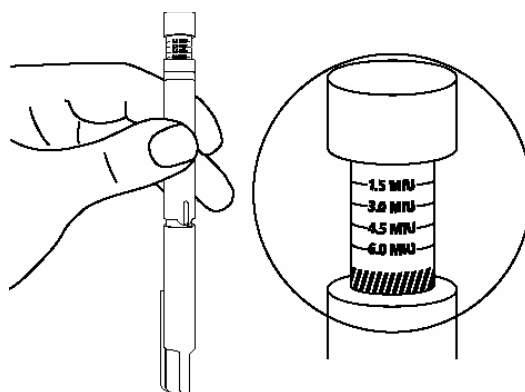


Diagrama N

Tras cada giro completo, asegúrese de que el triángulo se encuentra enfrente del indicador de dosis (ver el Diagrama O). Si hubiera seleccionado una dosis equivocada, gire simplemente el capuchón hacia atrás (en sentido inverso a las agujas del reloj) todo lo que pueda hasta que el pulsador se encuentre completamente dentro, y comience de nuevo. Una vez que ha fijado la dosis correcta, ya puede administrarse la inyección.

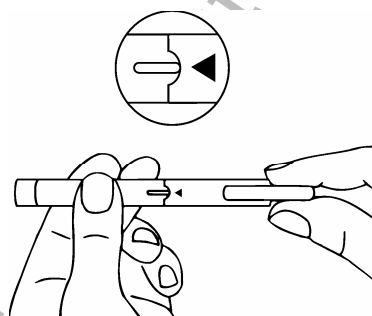


Diagrama O

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano, coja la pluma y sujétela como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de aproximadamente 45°.

Después, presione completamente el pulsador (ver el Diagrama P).

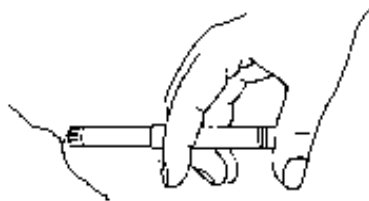


Diagrama P

Dejando presionado el pulsador, mantenga la aguja de inyección inyectada unos segundos para permitir que Viraferon, solución inyectable, se distribuya bajo la piel, después extraiga la aguja.

Vuelva a poner con cuidado el protector exterior de la aguja de inyección (Ver el Diagrama Q).

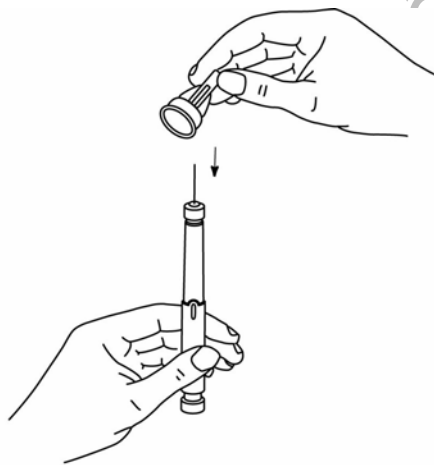


Diagrama Q

Desenrosque completamente el conjunto de aguja de inyección haciendo un movimiento de giro inverso a las agujas del reloj, tal y como se muestra en el Diagrama R. A continuación, desmonte cuidadosamente la aguja de inyección de la pluma y deséchela con su protector puesto (ver el Diagrama S).

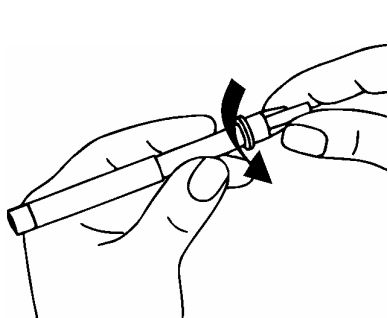


Diagrama R

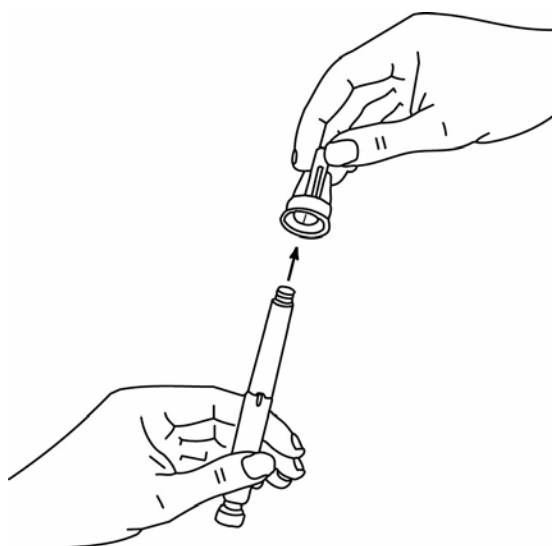


Diagrama S

Vuelva a poner el capuchón a la pluma con el triángulo enfrente del indicador de dosis, tal y como se muestra en el Diagrama T. Después, introduzca de nuevo la pluma en la nevera.

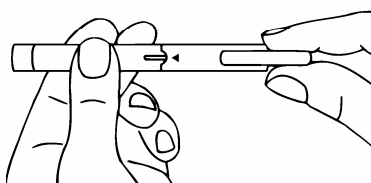
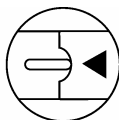


Diagrama T