ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 1 milione UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 1 milione UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante.
Dopo ricostituzione, 1 ml contiene 1 milione UI di interferone alfa-2b.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere da bianca a color crema.
Solvente limpido ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di

Medicinale non più autorizzato

progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri

Medicinale non più autorizzato

effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con

Medicinale non più autorizzato

interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Medicinale non più autorizzato

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Medicinale non più autorizzato

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Medicinale non più autorizzato

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§

Medicinale non più autorizzato

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§]	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi[§]
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo[§], ipertiroidismo[§]
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia[§], aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§]	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale[§]
Patologie del sistema nervoso[§]	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma[§]
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche[§], retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche[§], nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive[§]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito
Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Raro:	Cardiomiopatia
Molto raro:	Infarto miocardico, ischemia cardiaca
Non nota:	Aritmia
Patologie vascolari	
Comune:	Ipertensione

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	 Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
[§]Vedere paragrafo 4.4
Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

Medicinale non più autorizzato

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	 Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	 Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	 Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	 Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	 Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	 Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	 Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	 Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	 Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	 Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	 Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	 Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 <u>Donne</u>: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u>: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede	

Medicinale non più autorizzato

di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10^8 UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei

Medicinale non più autorizzato

macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a

Medicinale non più autorizzato

ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1[1]			**Studio 2**[2]		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]

Medicinale non più autorizzato

Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*

Versione non più autorizzato

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

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina,
Disodio fosfato anidro,

Medicinale non più autorizzato

Sodio fosfato monobasico monoidrato,
Soluzione di albumina umana.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione: Si raccomanda un utilizzo immediato. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto e/o per facilitare l'uso in ambulatorio, il prodotto non ricostituito può essere mantenuto fino a 25°C per un periodo fino a quattro settimane prima dell'uso. Se il prodotto non viene ricostituito nel corso delle quattro settimane, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

24 mg di polvere (corrispondenti a 1 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma butilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
e 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I)
con 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente.
Confezioni da 1.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Ricostituzione di Viraferon, polvere per soluzione iniettabile, per uso parenterale:
Viraferon è fornito come polvere ai dosaggi di 1 milione UI/ml per dose singola. Il contenuto dei flaconcini deve essere ricostituito con 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Le soluzioni ricostituite sono isotoniche per uso parenterale.

Durante la ricostituzione devono essere prese opportune precauzioni per prevenire contaminazione microbica (far riferimento al foglio illustrativo).

Con l'uso di una siringa per iniezione e di un ago per iniezione sterilizzati introdurre nel flaconcino di Viraferon 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Agitare leggermente per accelerare la completa dissoluzione della polvere. Con una siringa per iniezione sterile prelevare la dose appropriata ed iniettare.

Come ogni altro preparato per uso parenterale, prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle estranee o scolorimento. La soluzione ricostituita deve essere trasparente ed incolore.

Medicinale non più autorizzato

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 3 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 3 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante.
Dopo ricostituzione, 1 ml contiene 3 milioni UI di interferone alfa-2b.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere da bianca a color crema.
Solvente trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di

Medicinale non più autorizzato

progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri

Medicinale non più autorizzato

effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con

Medicinale non più autorizzato

interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea
(vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Medicinale non più autorizzato

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Medicinale non più autorizzato

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Medicinale non più autorizzato

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Medicinale non più autorizzato

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite

Raro:	Polmonite[§]
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Leucopenia Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	 Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi[§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	 Ipotiroidismo[§], ipertiroidismo[§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia[§], aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Variazione dello stato mentale[§]
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia Mononeuropatie, coma[§]
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune: Raro:	 Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche[§], retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche[§], nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive[§]
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:	 Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari	

Medicinale non più autorizzato

Comune: Molto raro:	Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	 Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
[§]Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Medicinale non più autorizzato

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	 Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	 Neoplasia (non specificata)

Medicinale non più autorizzato

Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	 Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	 Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	 Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	 Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	 Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	 Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	 Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	 Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	 Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	 Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	 Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	 Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	 Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 <u>Donne</u>: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u>: dolore ai testicoli

Medicinale non più autorizzato

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI. 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10^8 UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si

Medicinale non più autorizzato

ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Medicinale non più autorizzato

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1[1]			**Studio 2**[2]		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) +	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana)	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]

	ribavirina (800 mg)			+ ribavirina (800-1.200 mg)[d]		
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina,
Disodio fosfato anidro,

Medicinale non più autorizzato

Sodio fosfato monobasico monoidrato,
Soluzione di albumina umana.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione: Si raccomanda un utilizzo immediato. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto e/o per facilitare l'uso in ambulatorio, il prodotto non ricostituito può essere mantenuto fino a 25°C per un periodo fino a quattro settimane prima dell'uso. Se il prodotto non viene ricostituito nel corso delle quattro settimane, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

24 mg di polvere (corrispondenti a 3 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma butilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
e 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I)
con 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente.
Confezioni da 1.

O

24 mg di polvere (corrispondenti a 3 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma butilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
e 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I).
Confezioni da 6.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Ricostituzione di Viraferon, polvere per soluzione iniettabile, per uso parenterale:
Viraferon è fornito come polvere ai dosaggi di 3 milioni UI/ml per dose singola. Il contenuto dei flaconcini deve essere ricostituito con 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Le soluzioni ricostituite sono isotoniche per uso parenterale.

Durante la ricostituzione devono essere prese opportune precauzioni pr prevenire contaminazione microbica (far riferimento al foglio illustrativo).

Con l'uso di una siringa per iniezione e di un ago per iniezione sterilizzati introdurre nel flaconcino di Viraferon 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Agitare leggermente per accelerare la completa

Medicinale non più autorizzato

dissoluzione della polvere. Con una siringa per iniezione sterile prelevare la dose appropriata ed iniettare.

Come ogni altro preparato per uso parenterale, prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle estranee o scolorimento. La soluzione ricostituita deve essere trasparente ed incolore.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 5 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 5 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante.
Dopo ricostituzione, 1 ml contiene 5 milioni UI di interferone alfa-2b.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere da bianca a color crema.
Solvente trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di

Medicinale non più autorizzato

progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri

Medicinale non più autorizzato

effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con

Medicinale non più autorizzato

interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea
(vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Medicinale non più autorizzato

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Medicinale non più autorizzato

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Medicinale non più autorizzato

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Medicinale non più autorizzato

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario§	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi§
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo§, ipertiroidismo§
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia§, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici§	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale§
Patologie del sistema nervoso§	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma§
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche§, retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche§, nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive§
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
§Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite

Medicinale non più autorizzato

	media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	

Medicinale non più autorizzato

Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10^8 UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è

Medicinale non più autorizzato

stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la

Medicinale non più autorizzato

carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4	Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV	
	Studio 1[1]	**Studio 2**[2]

Medicinale non più autorizzato

	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave evoluzione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, il rapporto beneficio/rischio della terapia di combinazione con ribavirina e interferone alfa-2b deve essere attentamente valutato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 4**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 4 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina,
Disodio fosfato anidro,

Medicinale non più autorizzato

Sodio fosfato monobasico monoidrato,
Soluzione di albumina umana.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione: Si raccomanda un utilizzo immediato. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto e/o per facilitare l'uso in ambulatorio, il prodotto non ricostituito può essere mantenuto fino a 25°C per un periodo fino a quattro settimane prima dell'uso. Se il prodotto non viene ricostituito nel corso delle quattro settimane, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

24 mg di polvere (corrispondenti a 5 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma butilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
e 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I)
con 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente.
Confezioni da 1.

O

24 mg di polvere (corrispondenti a 5 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma butilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
e 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I).
Confezioni da 6.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Ricostituzione di Viraferon, polvere per soluzione iniettabile, per uso parenterale:
Viraferon è fornito come polvere ai dosaggi di 5 milioni UI/ml per dose singola. Il contenuto dei flaconcini deve essere ricostituito con 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Le soluzioni ricostituite sono isotoniche per uso parenterale.

Durante la ricostituzione devono essere prese opportune precauzioni pr prevenire contaminazione microbica (far riferimento al foglio illustrativo).

Medicinale non più autorizzato

Con l'uso di una siringa per iniezione e di un ago per iniezione sterilizzati introdurre nel flaconcino di Viraferon 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Agitare leggermente per accelerare la completa dissoluzione della polvere. Con una siringa per iniezione sterile prelevare la dose appropriata ed iniettare.

Come ogni altro preparato per uso parenterale, prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle estranee o scolorimento. La soluzione ricostituita deve essere trasparente ed incolore.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 10 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante.
Dopo ricostituzione, 1 ml contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere da bianca a color crema.
Solvente trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di

Medicinale non più autorizzato

progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri

Medicinale non più autorizzato

effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con

Medicinale non più autorizzato

interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Medicinale non più autorizzato

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Medicinale non più autorizzato

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Medicinale non più autorizzato

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Medicinale non più autorizzato

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§]	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi[§]
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo[§], ipertiroidismo[§]
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia[§], aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§]	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale[§]
Patologie del sistema nervoso[§]	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma[§]
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche[§], retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche[§], nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive[§]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito
Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Raro:	Cardiomiopatia
Molto raro:	Infarto miocardico, ischemia cardiaca
Non nota:	Aritmia
Patologie vascolari	
Comune:	Ipertensione

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea*, tosse*
Comune:	Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva
Molto raro:	Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia
Comune:	Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci
Molto raro:	Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale
Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari	
Comune:	Epatomegalia
Molto raro:	Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione
Comune:	Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle
Molto raro:	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico
Molto comune:	Artrite
Comune:	Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Molto raro:	
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Minzione frequente
Molto raro:	Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere
Comune:	Dolore al sito di iniezione
Molto raro:	Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
[§]Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

Medicinale non più autorizzato

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	 Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	 Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	 Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	 Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	 Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	 Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	 Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	 Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	 Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	 Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	 Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	 Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede	

Medicinale non più autorizzato

di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10^8 UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei

Medicinale non più autorizzato

macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a

Medicinale non più autorizzato

ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1[1]			**Studio 2**[2]		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]

Medicinale non più autorizzato

Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*

Medicinale non più autorizzato

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

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina,
Disodio fosfato anidro,

Medicinale non più autorizzato

Sodio fosfato monobasico monoidrato,
Soluzione di albumina umana.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione: Si raccomanda un utilizzo immediato. Tuttavia, lLa stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto e/o per facilitare l'uso in ambulatorio, il prodotto non ricostituito può essere mantenuto fino a 25°C per un periodo fino a quattro settimane prima dell'uso. Se il prodotto non viene ricostituito nel corso delle quattro settimane, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

24 mg di polvere (corrispondenti a 10 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma butilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
e 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I)
con 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente.
Confezioni da 1 e 10.

O

24 mg di polvere (corrispondenti a 10 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma butilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
e 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili in una fiala (vetro di tipo I).
Confezioni da 6.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Ricostituzione di Viraferon, polvere per soluzione iniettabile, per uso parenterale:
Viraferon è fornito come polvere ai dosaggi di 10 milioni UI/ml per dose singola. Il contenuto dei flaconcini deve essere ricostituito con 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Le soluzioni ricostituite sono isotoniche per uso parenterale.

Durante la ricostituzione devono essere prese opportune precauzioni pr prevenire contaminazione microbica (far riferimento al foglio illustrativo).

Medicinale non più autorizzato

Con l'uso di una siringa per iniezione e di un ago per iniezione sterilizzati introdurre nel flaconcino di Viraferon 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Agitare leggermente per accelerare la completa dissoluzione della polvere. Con una siringa per iniezione sterile prelevare la dose appropriata ed iniettare.

Come ogni altro preparato per uso parenterale, prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle estranee o scolorimento. La soluzione ricostituita deve essere trasparente ed incolore.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 3 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile, flaconcino monodose, contiene 3 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 0,5 ml di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Medicinale non più autorizzato

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione

Medicinale non più autorizzato

e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente

Medicinale non più autorizzato

che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Medicinale non più autorizzato

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I

Medicinale non più autorizzato

pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Medicinale non più autorizzato

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Medicinale non più autorizzato

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia

Molto raro: Non nota:	Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	 Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi[§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	 Ipotiroidismo[§], ipertiroidismo[§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia[§], aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Variazione dello stato mentale[§]
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia Mononeuropatie, coma[§]
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune: Raro: 	 Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche[§], retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche[§], nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive[§]
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:	 Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune: Comune: Molto raro:	Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	 Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
[§]Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	 Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	 Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	 Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	 Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	 Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	 Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	 Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	 Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	 Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	 Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	 Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 <u>Donne</u>: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u>: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità

Medicinale non più autorizzato

Comune:	Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10^8 UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

Medicinale non più autorizzato

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Medicinale non più autorizzato

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1[1]			**Studio 2**[2]		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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

Medicinale non più autorizzato

Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza

	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*

Medicinale non più autorizzato

Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro,
Sodio fosfato monobasico monoidrato,

Medicinale non più autorizzato

Sodio edetato,
Sodio cloruro,
M-cresolo,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di soluzione (corrispondente a 3 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).
Confezioni da 1.

O

0,5 ml di soluzione (corrispondente a 3 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene) con 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente.
Confezioni da 1, 6 o12.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Viraferon soluzione iniettabile può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Come tutti i prodotti parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente Viraferon soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 5 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile, flaconcino monodose, contiene 5 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 0,5 ml di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Medicinale non più autorizzato

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione

Medicinale non più autorizzato

e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente

Medicinale non più autorizzato

che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Medicinale non più autorizzato

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I

Medicinale non più autorizzato

pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Medicinale non più autorizzato

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario§	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi§
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo§, ipertiroidismo§
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia§, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici§	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale§
Patologie del sistema nervoso§	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma§
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche§, retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche§, nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive§
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
§Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo **4.4**). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo **4.4**).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo **4.4**). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo **4.4**). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite

Medicinale non più autorizzato

	media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	

Medicinale non più autorizzato

Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2,6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è

Medicinale non più autorizzato

stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la

Medicinale non più autorizzato

carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4	Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV	
	Studio 1[1]	**Studio 2**[2]

Medicinale non più autorizzato

	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi **4.1**, **4.4** e **4.8**).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro,
Sodio fosfato monobasico monoidrato,

Medicinale non più autorizzato

Sodio edetato,
Sodio cloruro,
M-cresolo,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di soluzione (corrispondente a 5 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).
Confezioni da 1.

O

0,5 ml di soluzione (corrispondente a 5 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
con 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente.
Confezioni da 1, 6 o12.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Viraferon soluzione iniettabile può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Come tutti i prodotti parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente Viraferon soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Dopo il prelievo della dose tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 10 milioni/ml UI soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile, flaconcino monodose, contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 1 ml di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Medicinale non più autorizzato

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione

Medicinale non più autorizzato

e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente

Medicinale non più autorizzato

che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Medicinale non più autorizzato

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I

Medicinale non più autorizzato

pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Medicinale non più autorizzato

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario§	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi§
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo§, ipertiroidismo§
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia§, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici§	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale§
Patologie del sistema nervoso§	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma§
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche§, retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche§, nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive§
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
[§]Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).
Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario,

Medicinale non più autorizzato

	vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria

Medicinale non più autorizzato

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10^8 UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie

Medicinale non più autorizzato

rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di

Medicinale non più autorizzato

risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1[1]	**Studio 2**[2]

Versione non più autorizzata

	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon
*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro,

Medicinale non più autorizzato

Sodio fosfato monobasico monoidrato,
Sodio edetato,
Sodio cloruro,
M-cresolo,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di soluzione (corrispondente a 10 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).
Confezioni da 1.

O

1 ml di soluzione (corrispondente a 10 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene) con 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente.
Confezioni da 1, 6 o12.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Viraferon soluzione iniettabile può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Come tutti i prodotti parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente Viraferon soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 18 milioni UI/3 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile, flaconcino multidose, contiene 18 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 3 ml di soluzione.

Un ml di soluzione contiene 6 milioni UI di interferone alfa-2b.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di

Medicinale non più autorizzato

mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione

Medicinale non più autorizzato

e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente

Medicinale non più autorizzato

che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Medicinale non più autorizzato

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I

Medicinale non più autorizzato

pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Medicinale non più autorizzato

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario§	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi§
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo§, ipertiroidismo§
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia§, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici§	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale§
Patologie del sistema nervoso§	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma§
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche§, retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche§, nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive§
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
§Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite

Medicinale non più autorizzato

	media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	

Medicinale non più autorizzato

Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2{,}6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è

Medicinale non più autorizzato

stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la

Medicinale non più autorizzato

carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4	Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV	
	Studio 1[1]	**Studio 2**[2]

Medicinale non più autorizzato

	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon
*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro,

Medicinale non più autorizzato

Sodio fosfato monobasico monoidrato,
Sodio edetato,
Sodio cloruro,
M-cresolo,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura del contenitore: La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 2°C - 8°C.
Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2°C – 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione (corrispondenti a 18 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).
Confezioni da 1, 2 o 12.

O

3 ml di soluzione (corrispondenti a 18 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
con 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti.
Confezioni da 1.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Viraferon soluzione iniettabile può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Medicinale non più autorizzato

Come tutti i prodotti parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente Viraferon soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 25 milioni UI/2,5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile, flaconcino multidose, contiene 25 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 2,5 ml di soluzione.

Un ml di soluzione contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di

Medicinale non più autorizzato

mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

Viraferon può essere somministrato con siringhe monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione

Medicinale non più autorizzato

e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente

Medicinale non più autorizzato

che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Medicinale non più autorizzato

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I

Medicinale non più autorizzato

pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Medicinale non più autorizzato

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario§	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi§
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo§, ipertiroidismo§
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia§, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici§	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale§
Patologie del sistema nervoso§	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma§
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche§, retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche§, nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive§
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
§Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite

Medicinale non più autorizzato

	media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	

Medicinale non più autorizzato

Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2{,}6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è

Medicinale non più autorizzato

stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la

Medicinale non più autorizzato

carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1[1]	**Studio 2**[2]

Medicinale non più autorizzato

	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro,
Sodio fosfato monobasico monoidrato,

Medicinale non più autorizzato

Sodio edetato,
Sodio cloruro,
M-cresolo,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura del contenitore: La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 2°C - 8°C.
Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2°C – 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 ml di soluzione (corrispondenti a 25 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).
Confezioni da 1, 2 o 12.

O

2,5 ml di soluzione (corrispondenti a 25 MUI) in un flaconcino (vetro di tipo I), con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene)
con 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti.
Confezioni da 1.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Viraferon soluzione iniettabile può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Come tutti i prodotti parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente Viraferon soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

Medicinale non più autorizzato

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 18 milioni UI soluzione iniettabile, penna multidose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una cartuccia contiene 18 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 1,2 ml.

Un ml contiene 15 milioni UI di interferone alfa-2b.

La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 18 milioni UI in dosi che variano tra 1,5 e 6 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 1,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Le confezioni multidose devono essere destinate all'uso di un solo paziente.

Medicinale non più autorizzato

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una

Medicinale non più autorizzato

risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina,

Medicinale non più autorizzato

ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa.

Medicinale non più autorizzato

L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per

Medicinale non più autorizzato

l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in

Medicinale non più autorizzato

combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

Medicinale non più autorizzato

4.6 Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario§	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi§
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo§, ipertiroidismo§
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia§, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici§	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale§
Patologie del sistema nervoso§	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma§
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche§, retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche§, nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive§
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
§Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite

Medicinale non più autorizzato

	media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	

Medicinale non più autorizzato

Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10^8 UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è

Medicinale non più autorizzato

stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la

Medicinale non più autorizzato

carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4	Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV	
	Studio 1[1]	**Studio 2**[2]

Medicinale non più autorizzato

	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro,
Sodio fosfato monobasico monoidrato,

Medicinale non più autorizzato

Sodio edetato,
Sodio cloruro,
M-cresolo,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili q.b.i.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 27 giorni a 2°C - 8°C.
Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 27 giorni a 2°C – 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,2 ml di soluzione (corrispondenti a 18 MUI) in una penna costituita da una cartuccia (vetro di tipo I) sigillata ad una estremità con una capsula (alluminio) con una copertura (gomma bromobutilica) e all'altra estremità chiusa da un pistone (gomma bromobutilica)
con 12 aghi per per iniezione e 12 tamponi detergenti.
Confezioni da 1, 2 o 8.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La penna è disegnata per rilasciare il suo contenuto di 18 milioni UI in dosi che variano da 1,5 a 6 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 1,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose è iniettato per via sottocutanea dopo inserimento dell'ago per iniezione e l'impostazione della dose prescritta.

La penna deve essere estratta dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'utilizzo per consentire alla soluzione iniettabile di raggiungere la temperatura ambiente (non più di 25°C).

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Per ogni penna è previsto un uso massimo di quattro settimane quindi deve essere gettata. Per ogni uso deve essere utilizzato un nuovo ago per iniezione. Dopo ogni uso l'ago per iniezione deve essere gettato in modo sicuro e la penna deve essere posta immediatamente in frigorifero. È consentita un'esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire un accidentale ritardo nel riporre la penna in frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

E’ fornito un sufficiente numero di aghi e di tamponcini affinché Viraferon penna possa essere somministrato alle più piccole dosi misurabili. Informare il paziente che tutti gli aghi e tutti i tamponcini eventualmente avanzati dopo la somministrazione dell’ultima dose della penna devono essere gettati in modo appropriato e sicuro.

Come tutti i prodotti parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente Viraferon soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell’ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 30 milioni UI soluzione iniettabile, penna multidose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una cartuccia contiene 30 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 1,2 ml.

Un ml contiene 25 milioni UI di interferone alfa-2b.

La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 30 milioni UI in dosi che variano tra 2,5 e 10 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 2,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Le confezioni multidose devono essere destinate all'uso di un solo paziente.

Medicinale non più autorizzato

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una

Medicinale non più autorizzato

risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina,

Medicinale non più autorizzato

ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa.

Medicinale non più autorizzato

L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per

Medicinale non più autorizzato

l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in

Medicinale non più autorizzato

combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

Medicinale non più autorizzato

4.6 Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario§	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi§
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo§, ipertiroidismo§
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia§, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici§	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale§
Patologie del sistema nervoso§	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma§
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche§, retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche§, nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive§
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
§Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite

Medicinale non più autorizzato

	media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	

Medicinale non più autorizzato

Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2{,}6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è

Medicinale non più autorizzato

stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la

Medicinale non più autorizzato

carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4	Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV	
	Studio 1[1]	**Studio 2**[2]

Medicinale non più autorizzato

	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro,
Sodio fosfato monobasico monoidrato,

Medicinale non più autorizzato

Sodio edetato,
Sodio cloruro,
M-cresolo,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili q.b.i.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 27 giorni a 2°C - 8°C.
Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 27 giorni a 2°C – 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,2 ml di soluzione (corrispondenti a 30 MUI) in una penna costituita da una cartuccia (vetro di tipo I) sigillata ad una estremità con una capsula (alluminio) con una copertura (gomma bromobutilica) e all'altra estremità chiusa da un pistone (gomma bromobutilica)
con 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti.
Confezioni da 1, 2 o 8.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La penna è disegnata per rilasciare il suo contenuto di 30 milioni UI in dosi che variano da 2,5 a 10 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 2,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose è iniettato per via sottocutanea dopo inserimento dell'ago per iniezione e l'impostazione della dose prescritta.

La penna deve essere estratta dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'utilizzo per consentire alla soluzione iniettabile di raggiungere la temperatura ambiente (non più di 25°C).

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Per ogni penna è previsto un uso massimo di quattro settimane quindi deve essere gettata. Per ogni uso deve essere utilizzato un nuovo ago per iniezione. Dopo ogni uso l'ago per iniezione deve essere gettato in modo sicuro e la penna deve essere posta immediatamente in frigorifero. È consentita un'esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire un accidentale ritardo nel riporre la penna in frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

E’ fornito un sufficiente numero di aghi e di tamponcini affinché Viraferon penna possa essere somministrato alle più piccole dosi misurabili. Informare il paziente che tutti gli aghi e tutti i tamponcini eventualmente avanzati dopo la somministrazione dell’ultima dose della penna devono essere gettati in modo appropriato e sicuro.

Come tutti i prodotti parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente Viraferon soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell’ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 60 milioni UI soluzione iniettabile, penna multidose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una cartuccia contiene 60 milioni UI di interferone alfa-2b prodotto da *E. coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 1,2 ml.

Un ml contiene 50 milioni UI di interferone alfa-2b.

La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 60 milioni UI in dosi che variano tra 5 e 20 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è trasparente ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite Cronica B: Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite Cronica C:
Pazienti adulti:
Viraferon è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di Viraferon in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini e adolescenti:
Viraferon è utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, così come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Le confezioni multidose devono essere destinate all'uso di un solo paziente.

Medicinale non più autorizzato

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con Viraferon per qualsiasi indicazione, aggiustare il dosaggio o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con Viraferon. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite Cronica B: La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi < 1.500/mm^3, granulociti < 1.000/mm^3, piastrine < 100.000/mm^3). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia (< 1.200/mm^3), grave neutropenia (< 750/mm^3) o grave trombocitopenia (< 70.000/mm^3).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con Viraferon.

Epatite Cronica C: Viraferon è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia se somministrato in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti: Interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 viene somministrato sottocute 3 volte la settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per il dosaggio di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti):
Viraferon è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza:
Adulti: L'efficacia di Viraferon viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. Viraferon deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Viraferon in associazione con ribavirina:
Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una

Medicinale non più autorizzato

risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

Viraferon in monoterapia:
La durata ottimale della monoterapia con Viraferon non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con Viraferon in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Bambini e adolescenti: L'efficacia e la sicurezza di Viraferon in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). La risposta virologica viene definita come assenza di rilevabilità di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento. In questi pazienti il trattamento deve essere interrotto.
Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Le risposte virologiche dopo 1 anno di trattamento e 6 mesi di osservazione post-trattamento sono state 36 % per il genotipo 1 e 81 % per i genotipi 2/3/4.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidea a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.

Bambini e adolescenti:
- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se l'interferone alfa-2b deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutti i pazienti:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC): Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Viraferon, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con Viraferon in combinazione con ribavirina,

Medicinale non più autorizzato

ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente rispetto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Viraferon e che il pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave:
Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con Viraferon. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di Viraferon o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con Viraferon deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Durante il trattamento con Viraferon o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

I pazienti in trattamento con Viraferon devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Anche se la comparsa di febbre può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di febbre persistente devono essere escluse altre cause.

Viraferon deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi febbre, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa.

Medicinale non più autorizzato

L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembra essere correlato alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Reazioni avverse a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con Viraferon, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con Viraferon particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con Viraferon.

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di Viraferon.

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con Viraferon devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con Viraferon. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di Viraferon in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. É stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).
In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Sospendere il trattamento con Viraferon in pazienti con epatite cronica che sviluppino allungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può indicare scompenso epatico.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, deve essere valutata l'opportunità di una appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Le misure standard preventive di infezioni risultanti dall'uso di prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, la valutazione di ogni singola donazione e del plasma totale ottenuto per marker specifici di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per

Medicinale non più autorizzato

l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando vengono somministrati prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Non ci sono segnalazioni di trasmissioni di virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che Viraferon viene somministrato ad un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato dal paziente.

Epatite Cronica C:
Terapia di associazione con ribavirina: Vedere anche il RCP diribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia: In rari casi, pazienti adulti trattati con Viraferon per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Nel corso di studi clinici con Viraferon, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale Viraferon può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con Viraferon per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con Viraferon può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con Viraferon il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con Viraferon può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con Viraferon non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche monitoraggio della funzionalità tiroidea, bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare specifico per bambini e adolescenti
Monitoraggio della funzionalità tiroidea: Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b e ribavirina, ha sviluppato incremento del TSH durante il trattamento con interferone alfa-2b. Un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con Viraferon, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con Viraferon può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalia della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (es. TSH).

Crescita e sviluppo: Nel corso di 1 anno di terapia si è verificato un decremento nel tasso di crescita lineare (decremento percentile medio del 9 %) e un decremento nel tasso di aumento di peso (decremento percentile medio del 13 %). Una generale inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Tuttavia, sulla base di dati provvisori da uno studio di osservazione a lungo termine, 12 (14 %) su 84 bambini hanno avuto un decremento nella percentuale di crescita lineare > 15; di questi 5 (6 %) bambini hanno avuto un decremento > 30 percentile nonostante fossero fuori dal trattamento da più di 1 anno. Inoltre, studi preclinici di tossicità negli animali giovani hanno dimostrato nei ratti neonati trattati con ribavirina, una minore e dose dipendente diminuzione della crescita in generale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è necessario valutare il rischio/beneficio dell'uso combinato di interferone alfa-2b e ribavirina nei bambini piccoli, prima dell'inizio della terapia. I medici devono monitorare la crescita dei bambini che assumono ribavirina in

Medicinale non più autorizzato

combinazione con interferone alfa-2b. Non ci sono dati sugli effetti a lungo termine sulla crescita, lo sviluppo e sulla maturità sessuale.

Coinfezione HCV/HIV: I pazienti coinfettati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono Viraferon e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con la terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART posono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio:
Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con Viraferon e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con Viraferon i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con Viraferon può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Effetti sulla fertilità: L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di nterazione

La contemporanea somministrazione di Viraferon e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra Viraferon ed altri farmaci non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di Viraferon in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con farmaci metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, il dosaggio deve essere modificato.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con Viraferon. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se Viraferon deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.)

Medicinale non più autorizzato

4.6 Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Viraferon deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Viraferon deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è noto se i componenti del farmaco vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina: La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile o le partner di pazienti maschi che assumono Viraferon in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Sia le femmine in età fertile che i loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile e le loro partner in età fertile devono ricorrere entrambi ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con Viraferon pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora Viraferon debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m^2/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m^2/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati febbre, spossatezza, cefalea e mialgia. Febbre e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di Viraferon tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1. Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con Viraferon in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Faringite*, infezioni virali*
Comune:	Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite
Raro:	Polmonite§
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Leucopenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario§	
Molto raro:	Sarcoidosi o sua esacerbazione
Non nota:	Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi§
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo§, ipertiroidismo§
Molto raro:	Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete
Molto raro:	Iperglicemia, ipertrigliceridemia§, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici§	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo
Comune:	Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido
Raro:	Ideazione suicidaria
Molto raro:	Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni
Non nota:	Variazione dello stato mentale§
Patologie del sistema nervoso§	
Molto comune:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca
Comune:	Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia
Non nota:	Mononeuropatie, coma§
Patologie dell'occhio	
Molto comune:	Visione confusa
Comune:	Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi
Raro:	Emorragie retiniche§, retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche§, nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive§
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, tinnito

Medicinale non più autorizzato

Molto raro:	Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	 Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	 Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione[§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro:	 Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	 Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, perdita di feci Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS[§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	 Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata)[§], rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	 Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	 Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	 Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici	

Medicinale non più autorizzato

Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con Viraferon in monosomministrazione
[§]Vedere paragrafo 4.4

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con Viraferon in monoterapia.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Per la sicurezza nei riguardi di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti pediatrici

Bambini e adolescenti – Epatite cronica C
In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. In generale, il profilo degli eventi avversi nella limitata popolazione pediatrica studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9 %) e in peso (decremento percentile medio del 13 %) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, altarazioni al sito di iniezione, febbre, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici in pediatria.
All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli eventi avversi sono elencati suddivisi in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10).
All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Eventi avversi molto comuni e comuni riportati negli studi clinici in pediatria
Molto comune (≥1/10) – Comune (≥1/100, <1/10)

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite

Medicinale non più autorizzato

	media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo[§] Ipertiroidismo[§], virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia[§], iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Malattia di Raynaud, vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne, disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	

Medicinale non più autorizzato

Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	 Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Uomini: dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	 Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, febbre[§], sintomi di tipo influenzale[§], malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	 Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)[§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura **Comune:**	 Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunostimolante, citochine e immunomodulatori, interferoni, interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

Viraferon è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 daltons. È prodotto da un clone di *E. coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di Viraferon è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2{,}6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 daltons. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. Viraferon è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'inteferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è

Medicinale non più autorizzato

stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia di animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B:
L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbidità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m^2 tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C:
In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta di 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Pazienti adulti: Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli studi hanno confrontato l'efficacia di Viraferon utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) (> 100 copie/ml), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

Viraferon è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici sono stati trattati per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**

La somministrazione concomitante di Viraferon e ribavirina ha aumentato l'efficacia di Viraferon di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la

Medicinale non più autorizzato

carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione Viraferon + ribavirina, se confrontata con Viraferon in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione Viraferon + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con Viraferon in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/I98-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con Viraferon + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale

Genotipo HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Tutti i Genotipi	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana)
I/R Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV
Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto Viraferon più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato, multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o Viraferon (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o Viraferon (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4	Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con Viraferon in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV	
	Studio 1[1]	**Studio 2**[2]

Medicinale non più autorizzato

	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/ settimana) + ribavirina (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p[a]	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150[c] µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	valore di p[b]
Tutti i pazienti	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 = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.
b: valore di p in base al test del Chi quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.
d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pazienti con recidive: In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa sono stati trattati con Viraferon in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad Viraferon ha aumentato di 10 volte l'efficacia di Viraferon usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/ml con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine
1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.
La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza di 95 % [95 %, 99 %].
La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici in pazienti pediatrici con epatite cronica C:
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Viraferon 3 MUI/m^2 tre volte la settimana più ribavirina15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5 Risposta virologica: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Viraferon 3 MUI/m^2 3 volte la settimana + **ribavirina 15 mg/kg/die**
Risposta generale[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
1. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Viraferon è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m^2 e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m^2 somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/ml) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del farmaco; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore.

Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Bambini e adolescenti: Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di Viraferon iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 6**. Le farmacocinetiche di Viraferon e ribavirina (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di Viraferon e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Viraferon** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (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)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.h/ml) per Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.h/ml) per Viraferon

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni sierici di pazienti trattati con Viraferon in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica della comparsa di anticorpi neutralizzanti è del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite apparentemente non si è osservata riduzione della risposta, per i bassi livelli anticorpali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. Tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m^2 per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento (vedere paragrafo 4.4 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora Viraferon venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro,
Sodio fosfato monobasico monoidrato,

Medicinale non più autorizzato

Sodio edetato,
Sodio cloruro,
M-cresolo,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili q.b.i.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 27 giorni a 2°C - 8°C.
Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 27 giorni a 2°C – 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,2 ml di soluzione (corrispondenti a 60 MUI) in una penna costituita da una cartuccia (vetro di tipo I) sigillata ad una estremità con una capsula (alluminio) con una copertura (gomma bromobutilica) e all'altra estremità chiusa da un pistone (gomma bromobutilica)
con 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti.
Confezioni da 1, 2 o 8.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La penna è disegnata per rilasciare il suo contenuto di 60 milioni UI in dosi che variano da 5 a 20 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per alcune indicazioni non tutti i dosaggi e le concentrazioni sono appropriati. Assicurarsi di selezionare un dosaggio e una concentrazione appropriati.

Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose è iniettato per via sottocutanea dopo inserimento dell'ago per iniezione e l'impostazione della dose prescritta.

La penna deve essere estratta dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'utilizzo per consentire alla soluzione iniettabile di raggiungere la temperatura ambiente (non più di 25°C).

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento alla sezione "Come autosomministrarsi Viraferon").

Per ogni penna è previsto un uso massimo di quattro settimane quindi deve essere gettata. Per ogni uso deve essere utilizzato un nuovo ago per iniezione. Dopo ogni uso l'ago per iniezione deve essere gettato in modo sicuro e la penna deve essere posta immediatamente in frigorifero. È consentita un'esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire un accidentale ritardo nel riporre la penna in frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

E’ fornito un sufficiente numero di aghi e di tamponcini affinché Viraferon penna possa essere somministrato alle più piccole dosi misurabili. Informare il paziente che tutti gli aghi e tutti i tamponcini eventualmente avanzati dopo la somministrazione dell’ultima dose della penna devono essere gettati in modo appropriato e sicuro.

Come tutti i prodotti parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente Viraferon soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell’ultimo rinnovo: 23 Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

SP (Brinny) Company
Innishannon, County Cork
Irlanda

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 1 milione UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 1 milione UI di interferone alfa-2b e fornisce 1 milione UI di interferone alfa-2b per ml quando ricostituito come indicato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicina, disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato e soluzione di albumina umana
Una fiala di solvente contiene 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 milione UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo ricostituzione, la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente o entro 24 ore se conservata in frigorifero (2°C - 8°C).

Medicinale non più autorizzato

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 1 MUI polvere

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 1 milione UI/ml polvere per preparazione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 milione UI/ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 3 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 3 milioni UI di interferone alfa-2b e fornisce 3 milioni UI di interferone alfa-2b per ml quando ricostituito come indicato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicina, disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato e soluzione di albumina umana
Una fiala di solvente contiene 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
6 flaconcini di polvere e 6 fiale di solvente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo ricostituzione, la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente o entro 24 ore se conservata in frigorifero (2°C - 8°C).

Medicinale non più autorizzato

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/002 1 flaconcino di polvere
EU/1/99/128/003 6 flaconcini di polvere

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 3 MUI polvere

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 3 milioni UI/ml polvere per preparazione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 milioni UI/ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 5 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 5 milioni UI di interferone alfa-2b e fornisce 5 milioni UI di interferone alfa-2b per ml quando ricostituito come indicato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicina, disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato e soluzione di albumina umana
Una fiala di solvente contiene 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
6 flaconcini di polvere e 6 fiale di solvente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo ricostituzione, la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente o entro 24 ore se conservata in frigorifero (2°C - 8°C).

Medicinale non più autorizzato

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/004 1 flaconcino di polvere
EU/1/99/128/005 6 flaconcini di polvere

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 5 MUI polvere

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 5 milioni UI/ml polvere per preparazione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4 NUMERO DI LOTTO

Lotto

5 CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 milioni UI/ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 10 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b e fornisce 10 milioni UI di interferone alfa-2b per ml quando ricostituito come indicato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicina, disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato e soluzione di albumina umana
Una fiala di solvente contiene 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
6 flaconcini di polvere e 6 fiale di solvente
10 flaconcini di polvere, 10 fiale di solvente, 10 siringhe per iniezione, 20 aghi per iniezione e 10 tamponi detergenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Medicinale non più autorizzato

Dopo ricostituzione, la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente o entro 24 ore se conservata in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/006 1 flaconcino di polvere
EU/1/99/128/007 6 flaconcini di polvere
EU/1/99/128/008 10 flaconcini di polvere

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 10 MUI polvere

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 10 milioni UI/ml polvere per preparazione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4 NUMERO DI LOTTO

Lotto

5 CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 milioni UI/ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della fiala di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Viraferon
Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4 NUMERO DI LOTTO

Lotto

5 CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 3 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 3 milioni UI di interferone alfa-2b in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile
1 flaconcino monodose
1 flaconcino monodose, 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
6 flaconcini monodose, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 6 tamponi detergenti
12 flaconcini monodose, 12 siringhe per iniezione, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Medicinale non più autorizzato

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/009 1 flaconcino monodose
EU/1/99/128/010 1 flaconcino monodose, 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
EU/1/99/128/011 6 flaconcini monodose
EU/1/99/128/012 12 flaconcini monodose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 3 MUI soluzione

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 3 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 milioni UI/0,5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon5 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 5 milioni UI di interferone alfa-2b in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile
1 flaconcino monodose
1 flaconcino monodose, 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
6 flaconcini monodose, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 6 tamponi detergenti
12 flaconcini monodose, 12 siringhe per iniezione, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Medicinale non più autorizzato

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/013 1 flaconcino monodose
EU/1/99/128/014 1 flaconcino monodose, 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
EU/1/99/128/015 6 flaconcini monodose
EU/1/99/128/016 12 flaconcini monodose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 5 MUI soluzione

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 5 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME E UNITÀ

5 milioni UI/0,5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 10 milioni UI/ml soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b in 1 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 milioni UI/ml soluzione iniettabile
1 flaconcino monodose
1 flaconcino monodose, 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
6 flaconcini monodose, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 6 tamponi detergenti
12 flaconcini monodose, 12 siringhe per iniezione, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Medicinale non più autorizzato

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/017 1 flaconcino monodose
EU/1/99/128/018 1 flaconcino monodose, 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
EU/1/99/128/019 6 flaconcini monodose
EU/1/99/128/020 12 flaconcini monodose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 10 MUI soluzione

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 10 milioni UI/ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME E UNITÀ

10 milioni UI/1 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 18 milioni UI/3 ml soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 18 milioni UI di interferone alfa-2b in 3 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

18 milioni UI/3 ml soluzione iniettabile
1 flaconcino multidose
1 flaconcino multidose, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
2 flaconcini multidose
12 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Medicinale non più autorizzato

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/021 1 flaconcino multidose
EU/1/99/128/022 1 flaconcino multidose, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
EU/1/99/128/023 2 flaconcini multidose
EU/1/99/128/024 12 flaconcini multidose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 18 MUI soluzione

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 18 milioni UI/3 ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

18 milioni UI/3 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 25 milioni UI/2,5 ml soluzione iniettabile
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 25 milioni UI di interferone alfa-2b in 2,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

25 milioni UI/2,5 ml soluzione iniettabile
1 flaconcino multidose
1 flaconcino multidose, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
2 flaconcini multidose
12 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Medicinale non più autorizzato

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/025 1 flaconcino multidose
EU/1/99/128/026 1 flaconcino multidose, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
EU/1/99/128/027 2 flaconcini multidose
EU/1/99/128/028 12 flaconcini multidose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 25 MUI soluzione

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 25 milioni UI/2,5 ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b
s.c/e.v

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

25 milioni UI/2,5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 18 milioni UI soluzione iniettabile in penna multidose
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una penna contiene 18 milioni UI di interferone alfa-2b in 1,2 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

18 milioni UI soluzione iniettabile in penna multidose
1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Medicinale non più autorizzato

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/029 1 penna
EU/1/99/128/030 2 penne
EU/1/99/128/031 8 penne

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 18 MUI penna

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della penna

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 18 milioni UI soluzione iniettabile penna multidose
interferone alfa-2b
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

18 milioni UI/penna

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 30 milioni UI soluzione iniettabile penna multidose
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una penna contiene 30 milioni UI di interferone alfa-2b in 1,2 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 milioni UI soluzione iniettabile penna multidose
1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Medicinale non più autorizzato

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/032 1 penna
EU/1/99/128/033 2 penne
EU/1/99/128/034 8 penne

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 30 MUI penna

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della penna

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 30 milioni UI soluzione iniettabile penna multidose
interferone alfa-2b
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 milioni UI/penna

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viraferon 60 milioni UI soluzione iniettabile penna multidose
interferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una penna contiene 60 milioni UI di interferone alfa-2b in 1,2 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 milioni UI soluzione iniettabile penna multidose
1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Medicinale non più autorizzato

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/128/035 1 penna
EU/1/99/128/036 2 penne
EU/1/99/128/037 8 penne

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viraferon 60 MUI penna

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della penna

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Viraferon 60 milioni UI soluzione iniettabile penna multidose
interferone alfa-2b
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 milioni UI/penna

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 1 milione UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

Medicinale non più autorizzato

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il Suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Utilizzi Viraferon esattamente come prescritto dal medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti il prodotto non ricostituito può essere tenuto fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di quattro settimane prima dell'uso. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di quattro settimane, deve essere gettato.

La soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero a 2°C – 8°C e usata entro 24 ore.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 1 milione UI/ml.
- Gli eccipienti sono glicina, disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato e soluzione di albumina umana.
- Solvente: acqua per preparazioni iniettabili 1 ml/fiala

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile
La polvere da bianca a color crema è contenuta in un flaconcino di vetro da 2 ml e il solvente limpido ed incolore è contenuto in una fiala di vetro da 2 ml con 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Medicinale non più autorizzato

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Medicinale non più autorizzato

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon polvere per soluzione iniettabile;
- una fiala di solvente per Viraferon (acqua per preparazioni iniettabili 1 ml);
- una siringa da 2 ml;
- un ago lungo (per esempio 0,8 × 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) da utilizzare per aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili al flaconcino di Viraferon polvere;
- un ago corto (per esempio 0,3 × 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) per iniezione sottocutanea;
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Ricostituzione di Viraferon polvere per soluzione iniettabile
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino di Viraferon. Deterga il tappo di gomma del flaconcino con il tampone detergente. Può conservare il tampone per detergere l'area cutanea dove si inietterà la dose. Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago lungo e lo fissi sulla punta della siringa. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago stesso e tenga in mano la siringa con l'ago. Batta gentilmente l'estremità superiore della fiala di solvente per assicurarsi che tutto il liquido si raccolga sul fondo della fiala. Apra la fiala di solvente. Inserisca l'ago nella fiala di solvente e lo prelevi tutto.

Per preparare la soluzione di Viraferon inserisca l'ago nel tappo di gomma del flaconcino di Viraferon e con delicatezza ponga la punta dell'ago contro la parete di vetro del flaconcino senza toccare con le mani il tappo del flaconcino che è stato deterso.
Inietti lentamente il solvente, indirizzando il getto di liquido verso la parete di vetro del flaconcino per evitare di produrre bolle d'aria. Non indirizzi il getto di liquido verso la polvere bianca sul fondo del flaconcino. Per sciogliere il contenuto bianco, faccia ruotare il flaconcino di Viraferon con un delicato movimento rotatorio, lasciando l'ago della siringa nel flaconcino, fino a che il contenuto non sia completamente sciolto. Non agiti. Se si formano bolle d'aria, attenda fino a che la soluzione non si sia stabilizzata, tutte le bolle non siano risalite in superficie e scomparse prima del prelievo della dose dal flaconcino. La soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero a 2°C – 8°C e usata entro 24 ore.

Prelievo della dose di Viraferon dalla polvere per soluzione iniettabile ricostituita
Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa nella soluzione ricostituita di Viraferon. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Tenga la siringa con l'ago inserito nel flaconcino rivolta verso l'alto, rimuova la siringa dall'ago lungo lasciandolo inserito nel flaconcino e senza toccare la punta della siringa. Prenda l'ago corto e lo fissi sulla punta della siringa. Sfili il cappuccio protettivo dall'ago della siringa e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo, picchietti delicatamente la siringa con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta. Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione ricostituita: essa deve essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Iniezione della soluzione

Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.

Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo.

Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.

Il flaconcino, la fiala e i materiali per iniezione destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e aghi in modo sicuro in un contenitore chiuso.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 3 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

Medicinale non più autorizzato

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti il prodotto non ricostituito può essere tenuto fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di quattro settimane prima dell'uso. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di quattro settimane, deve essere gettato.

La soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero a 2°C – 8°C e usata entro 24 ore.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 3 milioni UI/ml.
- Gli eccipienti sono glicina, disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato e soluzione di albumina umana.
- Solvente: acqua per preparazioni iniettabili 1 ml/fiala

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile
La polvere da bianca a color crema è contenuta in un flaconcino di vetro da 2 ml e il solvente limpido ed incolore è contenuto in una fiala di vetro da 2 ml.

Viraferon è disponibile in due differenti confezioni:
- Confezione con 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile, 1 fiala di acqua per preparazioni iniettabili, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
- Confezione con 6 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile e 6 fiale di acqua per preparazioni iniettabili

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Malta

Medicinale non più autorizzato

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Medicinale non più autorizzato

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon polvere per soluzione iniettabile;
- una fiala di solvente per Viraferon (acqua per preparazioni iniettabili 1 ml);
- una siringa da 2 ml;
- un ago lungo (per esempio 0,8 × 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) da utilizzare per aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili al flaconcino di Viraferon polvere;
- un ago corto (per esempio 0,3 × 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) per iniezione sottocutanea;
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Ricostituzione di Viraferon polvere per soluzione iniettabile
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino di Viraferon. Deterga il tappo di gomma del flaconcino con il tampone detergente. Può conservare il tampone per detergere l'area cutanea dove si inietterà la dose. Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago lungo e lo fissi sulla punta della siringa. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago stesso e tenga in mano la siringa con l'ago. Batta gentilmente l'estremità superiore della fiala di solvente per assicurarsi che tutto il liquido si raccolga sul fondo della fiala. Apra la fiala di solvente. Inserisca l'ago nella fiala di solvente e lo prelevi tutto.

Per preparare la soluzione di Viraferon inserisca l'ago nel tappo di gomma del flaconcino di Viraferon e con delicatezza ponga la punta dell'ago contro la parete di vetro del flaconcino senza toccare con le mani il tappo del flaconcino che è stato deterso.
Inietti lentamente il solvente, indirizzando il getto di liquido verso la parete di vetro del flaconcino per evitare di produrre bolle d'aria. Non indirizzi il getto di liquido verso la polvere bianca sul fondo del flaconcino. Per sciogliere il contenuto bianco, faccia ruotare il flaconcino di Viraferon con un delicato movimento rotatorio, lasciando l'ago della siringa nel flaconcino, fino a che il contenuto non sia completamente sciolto. Non agiti. Se si formano bolle d'aria, attenda fino a che la soluzione non si sia stabilizzata, tutte le bolle non siano risalite in superficie e scomparse prima del prelievo della dose dal flaconcino. La soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero a 2°C – 8°C e usata entro 24 ore.

Prelievo della dose di Viraferon dalla polvere per soluzione iniettabile ricostituita
Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa nella soluzione ricostituita di Viraferon. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Tenga la siringa con l'ago inserito nel flaconcino rivolta verso l'alto, rimuova la siringa dall'ago lungo lasciandolo inserito nel flaconcino e senza toccare la punta della siringa. Prenda l'ago corto e lo fissi sulla punta della siringa. Sfili il cappuccio protettivo dall'ago della siringa e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo, picchietti delicatamente la siringa con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta. Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione ricostituita: essa deve essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Iniezione della soluzione

Medicinale non più autorizzato

Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.
Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo.
Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.
Il flaconcino, la fiala e i materiali per iniezione destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e aghi in modo sicuro in un contenitore chiuso.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 5 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

Medicinale non più autorizzato

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti il prodotto non ricostituito può essere tenuto fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di quattro settimane prima dell'uso. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di quattro settimane, deve essere gettato.

La soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero a 2°C – 8°C e usata entro 24 ore.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 5 milioni UI/ml.
- Gli eccipienti sono glicina, disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato e soluzione di albumina umana
- Solvente: acqua per preparazioni iniettabili 1 ml/fiala

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile
La polvere da bianca a color crema è contenuta in un flaconcino di vetro da 2 ml e il solvente limpido ed incolore è contenuto in una fiala di vetro da 2 ml.

Viraferon è disponibile in due differenti confezioni:
- Confezione con 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile, 1 fiala di acqua per preparazioni iniettabili, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
- Confezione con 6 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile e 6 fiale di acqua per preparazioni iniettabili

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Malta

Medicinale non più autorizzato

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Medicinale non più autorizzato

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon polvere per soluzione iniettabile;
- una fiala di solvente per Viraferon (acqua per preparazioni iniettabili 1 ml);
- una siringa da 2 ml;
- un ago lungo (per esempio 0,8 × 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) da utilizzare per aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili al flaconcino di Viraferon polvere;
- un ago corto (per esempio 0,3 × 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) per iniezione sottocutanea;
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Ricostituzione di Viraferon polvere per soluzione iniettabile
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino di Viraferon. Deterga il tappo di gomma del flaconcino con il tampone detergente. Può conservare il tampone per detergere l'area cutanea dove si inietterà la dose. Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago lungo e lo fissi sulla punta della siringa. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago stesso e tenga in mano la siringa con l'ago. Batta gentilmente l'estremità superiore della fiala di solvente per assicurarsi che tutto il liquido si raccolga sul fondo della fiala. Apra la fiala di solvente. Inserisca l'ago nella fiala di solvente e lo prelevi tutto.

Per preparare la soluzione di Viraferon inserisca l'ago nel tappo di gomma del flaconcino di Viraferon e con delicatezza ponga la punta dell'ago contro la parete di vetro del flaconcino senza toccare con le mani il tappo del flaconcino che è stato deterso.
Inietti lentamente il solvente, indirizzando il getto di liquido verso la parete di vetro del flaconcino per evitare di produrre bolle d'aria. Non indirizzi il getto di liquido verso la polvere bianca sul fondo del flaconcino. Per sciogliere il contenuto bianco, faccia ruotare il flaconcino di Viraferon con un delicato movimento rotatorio, lasciando l'ago della siringa nel flaconcino, fino a che il contenuto non sia completamente sciolto. Non agiti. Se si formano bolle d'aria, attenda fino a che la soluzione non si sia stabilizzata, tutte le bolle non siano risalite in superficie e scomparse prima del prelievo della dose dal flaconcino. La soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero a 2°C – 8°C e usata entro 24 ore.

Prelievo della dose di Viraferon dalla polvere per soluzione iniettabile ricostituita
Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa nella soluzione ricostituita di Viraferon. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Tenga la siringa con l'ago inserito nel flaconcino rivolta verso l'alto, rimuova la siringa dall'ago lungo lasciandolo inserito nel flaconcino e senza toccare la punta della siringa. Prenda l'ago corto e lo fissi sulla punta della siringa. Sfili il cappuccio protettivo dall'ago della siringa e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo, picchietti delicatamente la siringa con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta. Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione ricostituita: essa deve essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Medicinale non più autorizzato

Iniezione della soluzione

Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.

Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo.

Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.

Il flaconcino, la fiala e i materiali per iniezione destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e aghi in modo sicuro in un contenitore chiuso.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 10 milioni UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

Medicinale non più autorizzato

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti il prodotto non ricostituito può essere tenuto fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di quattro settimane prima dell'uso. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di quattro settimane, deve essere gettato.

La soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero a 2°C – 8°C e usata entro 24 ore.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 10 milioni UI/ml.
- Gli eccipienti sono glicina, disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato e soluzione di albumina umana
- Solvente: acqua per preparazioni iniettabili 1 ml/fiala

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile
La polvere da bianca a color crema è contenuta in un flaconcino di vetro da 2 ml e il solvente limpido ed incolore è contenuto in una fiala di vetro da 2 ml.

Viraferon è disponibile in tre differenti confezioni:
- Confezione con 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile, 1 fiala di acqua per preparazioni iniettabili, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
- Confezione con 6 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile e 6 fiale di acqua per preparazioni iniettabili
- Confezione con 10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile, 10 fiale di acqua per preparazioni iniettabili, 10 siringhe per iniezione, 20 aghi per iniezione e 10 tamponi detergenti

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Medicinale non più autorizzato

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Medicinale non più autorizzato

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon polvere per soluzione iniettabile;
- una fiala di solvente per Viraferon (acqua per preparazioni iniettabili 1 ml);
- una siringa da 2 ml;
- un ago lungo (per esempio 0,8 × 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) da utilizzare per aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili al flaconcino di Viraferon polvere;
- un ago corto (per esempio 0,3 × 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) per iniezione sottocutanea;
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Ricostituzione di Viraferon polvere per soluzione iniettabile
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino di Viraferon. Deterga il tappo di gomma del flaconcino con il tampone detergente. Può conservare il tampone per detergere l'area cutanea dove si inietterà la dose. Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago lungo e lo fissi sulla punta della siringa. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago stesso e tenga in mano la siringa con l'ago. Batta gentilmente l'estremità superiore della fiala di solvente per assicurarsi che tutto il liquido si raccolga sul fondo della fiala. Apra la fiala di solvente. Inserisca l'ago nella fiala di solvente e lo prelevi tutto.

Per preparare la soluzione di Viraferon inserisca l'ago nel tappo di gomma del flaconcino di Viraferon e con delicatezza ponga la punta dell'ago contro la parete di vetro del flaconcino senza toccare con le mani il tappo del flaconcino che è stato deterso.
Inietti lentamente il solvente, indirizzando il getto di liquido verso la parete di vetro del flaconcino per evitare di produrre bolle d'aria. Non indirizzi il getto di liquido verso la polvere bianca sul fondo del flaconcino. Per sciogliere il contenuto bianco, faccia ruotare il flaconcino di Viraferon con un delicato movimento rotatorio, lasciando l'ago della siringa nel flaconcino, fino a che il contenuto non sia completamente sciolto. Non agiti. Se si formano bolle d'aria, attenda fino a che la soluzione non si sia stabilizzata, tutte le bolle non siano risalite in superficie e scomparse prima del prelievo della dose dal flaconcino. La soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero a 2°C – 8°C e usata entro 24 ore.

Prelievo della dose di Viraferon dalla polvere per soluzione iniettabile ricostituita
Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa nella soluzione ricostituita di Viraferon. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Tenga la siringa con l'ago inserito nel flaconcino rivolta verso l'alto, rimuova la siringa dall'ago lungo lasciandolo inserito nel flaconcino e senza toccare la punta della siringa. Prenda l'ago corto e lo fissi sulla punta della siringa. Sfili il cappuccio protettivo dall'ago della siringa e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo, picchietti delicatamente la siringa con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta. Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione ricostituita: essa deve essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Iniezione della soluzione

Medicinale non più autorizzato

Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.
Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo.
Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.
Il flaconcino, la fiala e i materiali per iniezione destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e aghi in modo sicuro in un contenitore chiuso.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 3 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

Medicinale non più autorizzato

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti la soluzione può essere tenuta fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso il frigorifero in un momento qualsiasi durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di sette giorni, deve essere gettato.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 3 milioni UI in flaconcino monodose.
- Gli eccipienti sono disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come una soluzione iniettabile
La soluzione limpida ed incolore è contenuta in un flaconcino di vetro con 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente. Confezioni da 1, 6 o 12. E' anche disponibile il flaconcino da solo.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Medicinale non più autorizzato

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Medicinale non più autorizzato

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile;
- una siringa da 1 ml;
- un ago per iniezione sottocutanea (per esempio 0,4 × 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Prelievo della dose di Viraferon
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino. Se si tratta di un flaconcino multidose, rimuoverà la capsula di chiusura protettiva solo quando preparerà la prima dose. Deterga il tappo di gomma del flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile con un tampone detergente.
Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago e lo fissi sulla punta della siringa.
Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago e riempia d'aria la siringa tirando lo stantuffo fino al livello che indica la dose prescritta dal Suo medico.
Tenga dritto il flaconcino di Viraferon senza toccare con le mani la cima del flaconcino già detersa. Inserisca l'ago nel flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile ed inietti l'aria nel flaconcino. Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa in Viraferon soluzione iniettabile. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Sfili l'ago dal flacone e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo; picchietti delicatamente la siringa, con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta. Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione: essa deve essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Iniezione della soluzione
Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.
Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo. Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.
Il flaconcino e i materiali destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e ago in modo sicuro in un contenitore chiuso. Se utilizza un flaconcino multidose, si assicuri di riporlo nel frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 5 milioni UI/0,5 ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

Medicinale non più autorizzato

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti la soluzione può essere tenuta fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso il frigorifero in un momento qualsiasi durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di sette giorni, deve essere gettato.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 5 milioni UI in flaconcino monodose.
- Gli eccipienti sono disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come una soluzione iniettabile
La soluzione limpida ed incolore è contenuta in un flaconcino di vetro con 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente. Confezioni da 1, 6 o 12. E' anche disponibile il flaconcino da solo.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Medicinale non più autorizzato

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Medicinale non più autorizzato

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile;
- una siringa da 1 ml;
- un ago per iniezione sottocutanea (per esempio 0,4 × 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Prelievo della dose di Viraferon
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino. Se si tratta di un flaconcino multidose, rimuoverà la capsula di chiusura protettiva solo quando preparerà la prima dose. Deterga il tappo di gomma del flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile con un tampone detergente.
Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago e lo fissi sulla punta della siringa.
Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago e riempia d'aria la siringa tirando lo stantuffo fino al livello che indica la dose prescritta dal Suo medico.
Tenga dritto il flaconcino di Viraferon senza toccare con le mani la cima del flaconcino già detersa. Inserisca l'ago nel flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile ed inietti l'aria nel flaconcino. Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa in Viraferon soluzione iniettabile. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Sfili l'ago dal flacone e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo; picchietti delicatamente la siringa, con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta. Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione: essa deve essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Iniezione della soluzione
Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.
Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo. Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.
Il flaconcino e i materiali destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e ago in modo sicuro in un contenitore chiuso. Se utilizza un flaconcino multidose, si assicuri di riporlo nel frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 10 milioni UI/ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

Medicinale non più autorizzato

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:
- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti la soluzione può essere tenuta fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso il frigorifero in un momento qualsiasi durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di sette giorni, deve essere gettato.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

Dopo il prelievo della dose, tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 10 milioni UI in flaconcino monodose.
- Gli eccipienti sono disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come una soluzione iniettabile
La soluzione limpida ed incolore è contenuta in un flaconcino di vetro con 1 siringa per iniezione, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente. Confezioni da 1, 6 o 12. E' anche disponibile il flaconcino da solo.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Medicinale non più autorizzato

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Medicinale non più autorizzato

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile;
- una siringa da 2 ml;
- un ago per iniezione sottocutanea (per esempio 0,4 × 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Prelievo della dose di Viraferon
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino. Se si tratta di un flaconcino multidose, rimuoverà la capsula di chiusura protettiva solo quando preparerà la prima dose. Deterga il tappo di gomma del flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile con un tampone detergente.
Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago e lo fissi sulla punta della siringa.
Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago e riempia d'aria la siringa tirando lo stantuffo fino al livello che indica la dose prescritta dal Suo medico.
Tenga dritto il flaconcino di Viraferon senza toccare con le mani la cima del flaconcino già detersa. Inserisca l'ago nel flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile ed inietti l'aria nel flaconcino. Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa in Viraferon soluzione iniettabile. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Sfili l'ago dal flacone e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo; picchietti delicatamente la siringa, con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta. Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione: essa deve essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Iniezione della soluzione
Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.
Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo. Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.
Il flaconcino e i materiali destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e ago in modo sicuro in un contenitore chiuso. Se utilizza un flaconcino multidose, si assicuri di riporlo nel frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 18 milioni UI/3 ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

Medicinale non più autorizzato

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti la soluzione può essere tenuta fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso il frigorifero in un momento qualsiasi durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di sette giorni, deve essere gettato.

Una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2°C – 8°C.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 18 milioni UI in flaconcino multidose.
- Gli eccipienti sono disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili
- 1 ml di soluzione contiene 6 milioni UI di interferone alfa-2b.

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come una soluzione iniettabile
La soluzione limpida ed incolore è contenuta in un flaconcino di vetro.

Viraferon è disponibile in quattro differenti confezioni:
- Confezione con 1 flaconcino
- Confezione con 1 flaconcino, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 flaconcini
- Confezione con 12 flaconcini

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Medicinale non più autorizzato

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Medicinale non più autorizzato

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile;
- una siringa da 1 ml;
- un ago per iniezione sottocutanea (per esempio 0,4 × 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Prelievo della dose di Viraferon
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino. Se si tratta di un flaconcino multidose, rimuoverà la capsula di chiusura protettiva solo quando preparerà la prima dose. Deterga il tappo di gomma del flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile con un tampone detergente.
Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago e lo fissi sulla punta della siringa.
Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago e riempia d'aria la siringa tirando lo stantuffo fino al livello che indica la dose prescritta dal Suo medico.
Tenga dritto il flaconcino di Viraferon senza toccare con le mani la cima del flaconcino già detersa. Inserisca l'ago nel flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile ed inietti l'aria nel flaconcino. Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa in Viraferon soluzione iniettabile. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Sfili l'ago dal flacone e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo; picchietti delicatamente la siringa, con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta.

Volume da erogare secondo la dose:

Volume (ml)	Dose corrispondente (milioni UI) usando Viraferon 18 milioni UI/3 ml soluzione iniettabile
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione: essa deve

Medicinale non più autorizzato

essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Iniezione della soluzione

Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.

Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo. Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.

Il flaconcino e i materiali destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e ago in modo sicuro in un contenitore chiuso. Se utilizza un flaconcino multidose, si assicuri di riporlo nel frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 25 milioni UI/2,5 ml soluzione iniettabile
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

Medicinale non più autorizzato

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:
- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di febbre/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Durante brevi spostamenti la soluzione può essere tenuta fuori dal frigorifero fino a 25°C per un periodo massimo di sette giorni prima dell'uso. Viraferon può essere rimesso il frigorifero in un momento qualsiasi durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato durante questo periodo di sette giorni, deve essere gettato.

Una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2°C – 8°C.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 25 milioni UI in flaconcino multidose.
- Gli eccipienti sono disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili
- 1 ml di soluzione contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b.

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come una soluzione iniettabile
La soluzione limpida ed incolore è contenuta in un flaconcino di vetro.

Viraferon è disponibile in quattro differenti confezioni:
- Confezione con 1 flaconcino
- Confezione con 1 flaconcino, 6 siringhe per iniezione, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 flaconcini
- Confezione con 12 flaconcini

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Medicinale non più autorizzato

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Medicinale non più autorizzato

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione
Prepari l'occorrente prima di cominciare:
- un flaconcino di Viraferon soluzione iniettabile;
- una siringa da 1 ml;
- un ago per iniezione sottocutanea (per esempio 0,4 × 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Prelievo della dose di Viraferon
Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino. Se si tratta di un flaconcino multidose, rimuoverà la capsula di chiusura protettiva solo quando preparerà la prima dose. Deterga il tappo di gomma del flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile con un tampone detergente.
Estragga la siringa dall'imballaggio. Non tocchi la punta della siringa. Prenda l'ago e lo fissi sulla punta della siringa.
Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago e riempia d'aria la siringa tirando lo stantuffo fino al livello che indica la dose prescritta dal Suo medico.
Tenga dritto il flaconcino di Viraferon senza toccare con le mani la cima del flaconcino già detersa. Inserisca l'ago nel flaconcino contenente Viraferon soluzione iniettabile ed inietti l'aria nel flaconcino. Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa in Viraferon soluzione iniettabile. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa la dose corretta prescritta dal medico.
Sfili l'ago dal flacone e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo; picchietti delicatamente la siringa, con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta.

Volume da erogare secondo la dose:

Volume (ml)	Dose corrispondente (milioni UI) usando Viraferon 25 milioni UI/2,5 ml soluzione iniettabile
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione esamini la soluzione: essa deve

Medicinale non più autorizzato

essere trasparente ed incolore. Non la utilizzi in presenza di scolorimento o particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Iniezione della soluzione

Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago.

Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione compresa tra 45° e 90°. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo. Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario prema il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.

Il flaconcino e i materiali destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa e ago in modo sicuro in un contenitore chiuso. Se utilizza un flaconcino multidose, si assicuri di riporlo nel frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 18 milioni UI soluzione iniettabile, penna multidose
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicidio.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

Medicinale non più autorizzato

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:
- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Ogni penna è destinata ad un periodo massimo di utilizzo pari a quattro settimane poi deve essere gettata. È consentita una esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire ritardi accidentali nel rimettere la penna in frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

A seconda della sua dose, lei può avere aghi e tamponi in eccedenza nella confezione. Li getti via in modo appropriato e sicuro.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 18 milioni UI/penna.
- Gli eccipienti sono disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come una soluzione iniettabile
La soluzione limpida ed incolore è contenuta in una cartuccia di vetro.
La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 18 milioni UI in dosi che variano fra 1,5 e 6 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 1,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Viraferon è disponibile in tre differenti confezioni:
Viraferon, 18 milioni UI/penna, soluzione iniettabile:
- Confezione con 1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta

Medicinale non più autorizzato

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

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

Medicinale non più autorizzato

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione

Prepari l'occorrente prima di cominciare:

- Viraferon penna multidose;
- un ago per iniezione sottocutanea (fornito nella confezione);
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani. Utilizzi gli aghi forniti nella confezione solo per Viraferon. Utilizzi un nuovo ago per iniezione ad ogni somministrazione. Al momento dell'iniezione si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente.

Le illustrazioni A e B mostrano le diverse parti della penna e dell'ago per iniezione. Le parti più importanti da considerare sono le seguenti:

- La scala graduata del bottone a pressione che indica la dose prescelta.
- La striscia di identificazione colorata marrone e il bottone a pressione sono in fondo alla penna quando è tenuta con il cappuccio rivolto verso l'alto.
- La penna può essere completamente chiusa solo quando il triangolo sul cappuccio è allineato con l'indicatore di dosaggio sul cilindro.

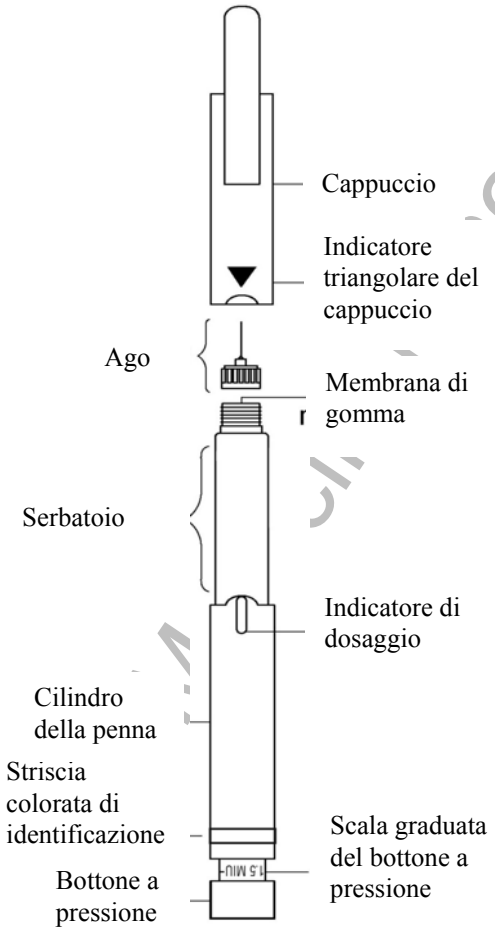


Illustrazione A

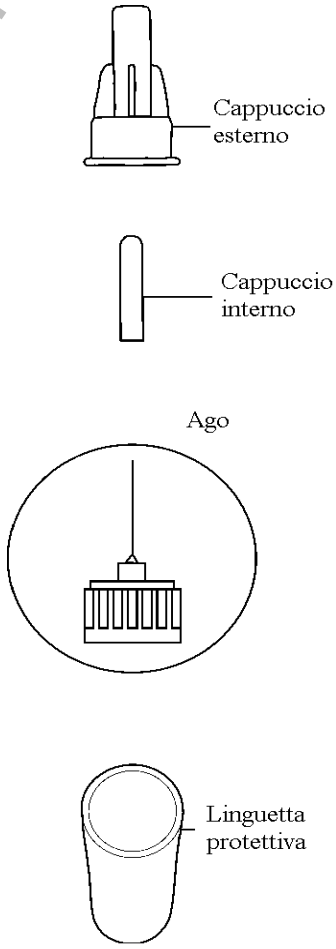


Illustrazione B

Non più autorizzato

Impostazione della dose di Viraferon

Estragga la penna dal frigorifero circa mezz'ora prima della somministrazione così che la soluzione contenuta nella penna sia a temperatura ambiente al momento dell'iniezione.

Quando è pronto per l'iniezione prepari la siringa nel seguente modo:

Prima dell'uso verifichi che Viraferon, soluzione iniettabile, sia di aspetto trasparente ed incolore. Se non le sembra trasparente e uniforme o se contiene delle particelle, non lo usi.

Tolga il cappuccio della penna e disinfetti la membrana di gomma con un tampone detergente (vedere Illustrazione C).

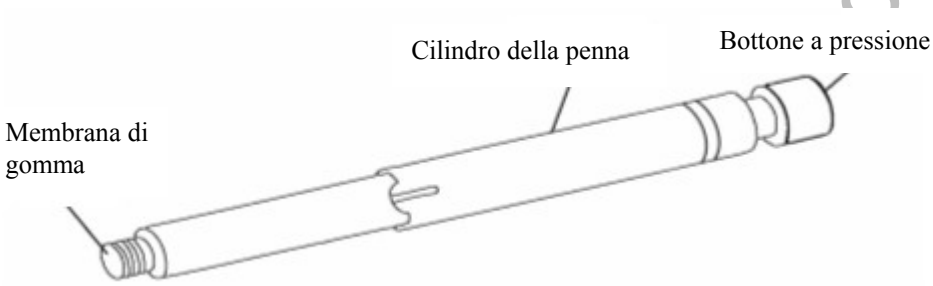


Illustrazione C

Rimuova la linguetta protettiva dall'ago per iniezione. Controlli che la parte posteriore dell'ago per iniezione sia visibile una volta rimossa la linguetta protettiva (vedere Illustrazione D).

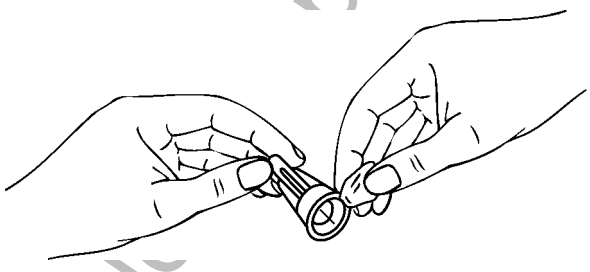


Illustrazione D

Spinga delicatamente l'ago per iniezione sulla penna come mostrato nella illustrazione E. (Noti che la parte posteriore dell'ago per iniezione si inserirà nella membrana di gomma precedentemente disinfettata). Quindi fissi saldamente l'ago per iniezione alla penna avvitandolo in senso orario (vedere Illustrazione F).

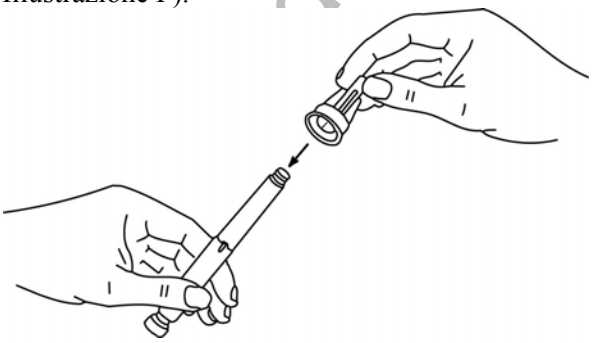


Illustrazione E

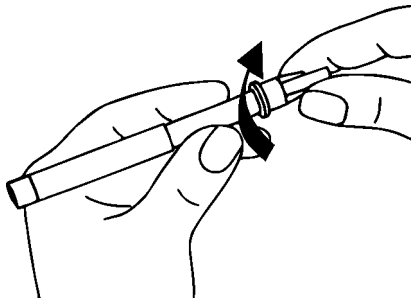


Illustrazione F

Prima sfili il cappuccio esterno dell'ago per iniezione (Illustrazione G). Quindi sfili il cappuccio interno con cura, ricordandosi che ora l'ago per iniezione è esposto (Illustrazione H). Conservi il cappuccio esterno dell'ago per iniezione.

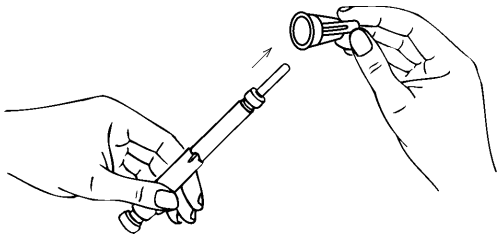


Illustrazione G

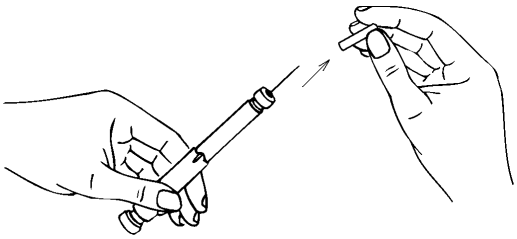


Illustrazione H

La penna ora è pronta per l'uso. Poiché una piccola quantità di aria può essersi raccolta nell'ago per iniezione e nel serbatoio durante il periodo di conservazione, il passaggio successivo consisterà nel rimuovere ogni eventuale bolla d'aria. Esso è detto espulsione d'aria.

Tenga Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose con l'ago per iniezione rivolto verso l'alto.

Batta leggermente il serbatoio con il dito, così che ogni bolla d'aria possa salire verso l'alto, appena sotto l'ago per iniezione (Illustrazione I).

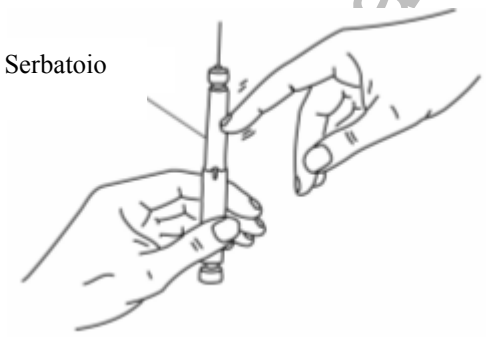


Illustrazione I

Tenga la penna per il cilindro e giri il serbatoio nella direzione indicata dalla freccia nella Illustrazione J (senso orario) fino a che non si sente un clic.

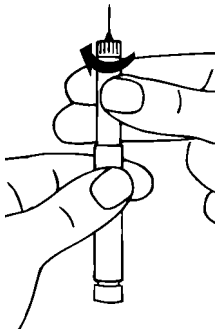


Illustrazione J

Tenendo la penna rivolta verso l'alto, prema a fondo il bottone e verifichi che una goccia di Viraferon, soluzione iniettabile, compaia sulla punta dell'ago per iniezione (Notare la goccia sulla punta dell'ago per iniezione nella sottostante Illustrazione K).

Medicinale non autorizzato

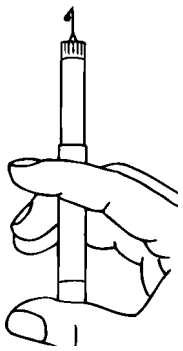


Illustrazione K

Se non compare una goccia, cambi penna e restituisca la penna difettosa al farmacista.

Nota: un po' di aria potrebbe rimanere nella penna, ma ciò non è importante poiché avendo rimosso l'aria dall'ago per iniezione la dose sarà accurata.

Rimetta il cappuccio di Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose con il "triangolo" in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio, come si vede nell'Illustrazione L.

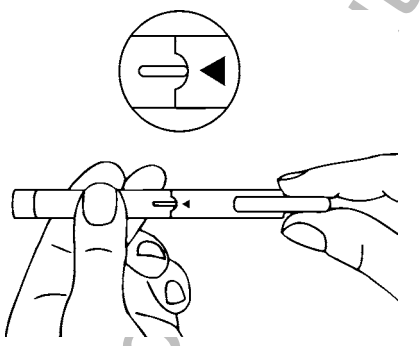


Illustrazione L

Ora la penna è pronta per selezionare la dose. Per il passaggio successivo tenga la penna nel mezzo del cilindro. Ciò permetterà al bottone a pressione di muoversi liberamente, assicurando che venga stabilita la dose corretta.

Per ottenere la dose richiesta, tenga la penna orizzontalmente per il cilindro con una mano. Con l'altra, giri il cappuccio in senso orario come indicato dalla freccia nell'Illustrazione M. Osserverà il bottone a pressione risalire, indicando la dose fissata. Per ottenere la dose corretta, giri il cappuccio tante volte quanto indicato qui di seguito:

Medicinale non autorizzato

Numero di “giri” e “clic”	Dosi corrispondenti (milioni UI) usando la penna multidose di Viraferon, soluzione per iniezione, 18 milioni UI/ml
1 giro completo (5 clic)	1,5
6 clic	1,8
7 clic	2,1
8 clic	2,4
9 clic	2,7
2 giri completi (10 clic)	3
11 clic	3,3
12 clic	3,6
13 clic	3,9
14 clic	4,2
3 giri completi (15 clic)	4,5
16 clic	4,8
17 clic	5,1
18 clic	5,4
19 clic	5,7
4 giri completi (20 clic)*	6

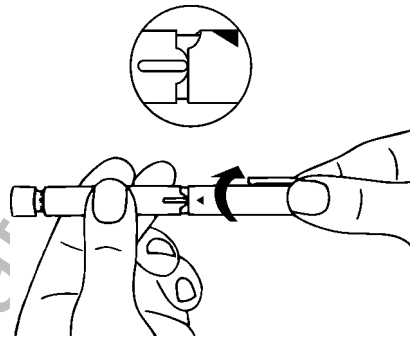


Illustrazione M

*4 giri completi corrispondono alla dose massima da somministrare in una iniezione. La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 18 milioni UI in dosi che variano fra 1,5 e 6 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 1,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

La scala graduata del bottone a pressione, mostrerà la dose stabilita (vedere Illustrazione N). Per dosi corrispondenti ai giri completi, la scala graduata deve allinearsi con il giusto indicatore di dosaggio. Per dosi corrispondenti ai clic intermedi fra i giri completi, la scala graduata deve allinearsi fra i due indicatori di dosaggio dei giri completi appropriati. A questo punto controlli che la dose sia corretta.

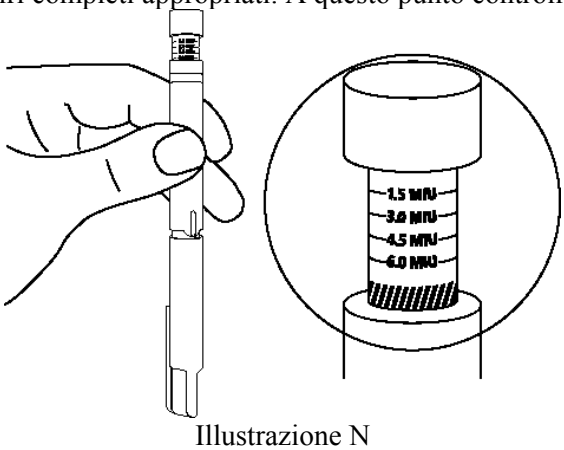


Illustrazione N

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni giro completo si assicuri che il triangolo sia in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio (vedere Illustrazione O). Se ha selezionato una dose sbagliata, giri semplicemente il cappuccio in senso contrario (antiorario) finché il bottone a pressione non torni completamente alla posizione di partenza e ripeta l'operazione. Una volta che è stata ottenuta la dose corretta Lei è pronto per effettuare l'iniezione.

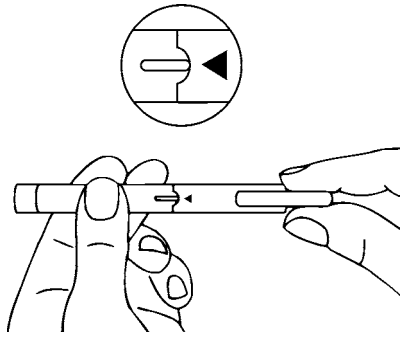


Illustrazione O

<u>Iniezione della soluzione:</u>
Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta.
Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la penna come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione di circa 45°.

Quindi prema a fondo il bottone (vedere Illustrazione P).

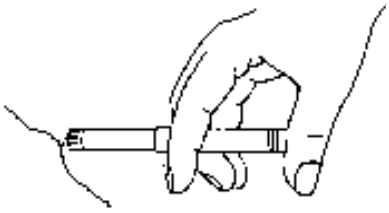


Illustrazione P

Tenendo il bottone premuto, lasci l'ago per iniezione in loco per alcuni secondi per permettere ad Viraferon, soluzione iniettabile, di distribuirsi sotto la cute, quindi rimuoverlo.

Medicinale non più autorizzato

Rimetta con cura il cappuccio esterno sull'ago per iniezione (vedere Illustrazione Q).

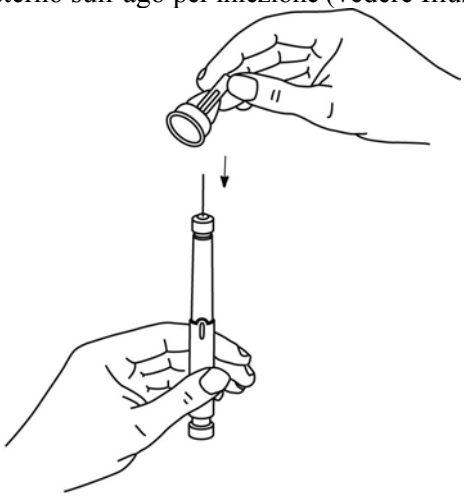


Illustrazione Q

Sviti completamente l'ago per iniezione coperto dal cappuccio con movimento antiorario, come mostrato nell'Illustrazione R. Quindi lo sfili con cautela dalla penna e lo getti completo di cappuccio (vedere Illustrazione S).

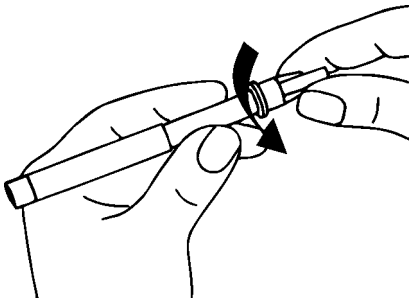


Illustrazione R

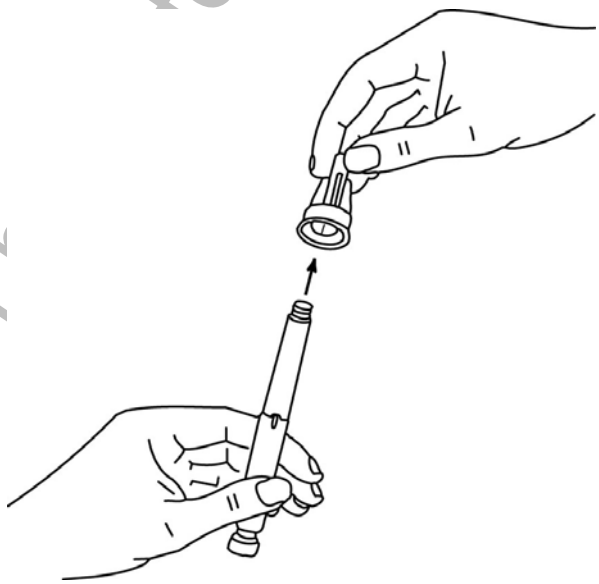


Illustrazione S

Rimetta il cappuccio sulla penna una volta ancora con il triangolo in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio, come mostrato nell'Illustrazione T. Quindi rimetta la penna in frigorifero.

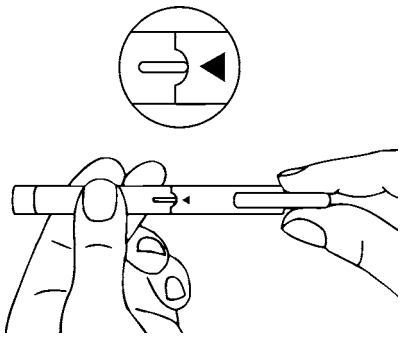


Illustrazione T

Medicinale non autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 30 milioni UI soluzione iniettabile, penna multidose
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicido.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

Medicinale non più autorizzato

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Ogni penna è destinata ad un periodo massimo di utilizzo pari a quattro settimane poi deve essere gettata. È consentita una esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire ritardi accidentali nel rimettere la penna in frigorifero.

Medicinale non più autorizzato

A seconda della sua dose, lei può avere aghi e tamponi in eccedenza nella confezione. Li getti via in modo appropriato e sicuro.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 30 milioni UI/penna.
- Gli eccipienti sono disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come una soluzione iniettabile
La soluzione limpida ed incolore è contenuta in una cartuccia di vetro.
La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 30 milioni UI in dosi che variano fra 2,5 e 10 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 2,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Viraferon è disponibile in tre differenti confezioni:
Viraferon, 30 milioni UI/penna, soluzione iniettabile:
- Confezione con 1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Malta
168 Christopher Street

Medicinale non più autorizzato

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Medicinale non più autorizzato

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione

Prepari l'occorrente prima di cominciare:

- Viraferon penna multidose;
- un ago per iniezione sottocutanea (fornito nella confezione);
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani. Utilizzi gli aghi forniti nella confezione solo per Viraferon. Utilizzi un nuovo ago per iniezione ad ogni somministrazione. Al momento dell'iniezione si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente.

Le illustrazioni A e B mostrano le diverse parti della penna e dell'ago per iniezione. Le parti più importanti da considerare sono le seguenti:

- La scala graduata del bottone a pressione che indica la dose prescelta.
- La striscia di identificazione colorata azzurra e il bottone a pressione sono in fondo alla penna quando è tenuta con il cappuccio rivolto verso l'alto.
- La penna può essere completamente chiusa solo quando il triangolo sul cappuccio è allineato con l'indicatore di dosaggio sul cilindro.

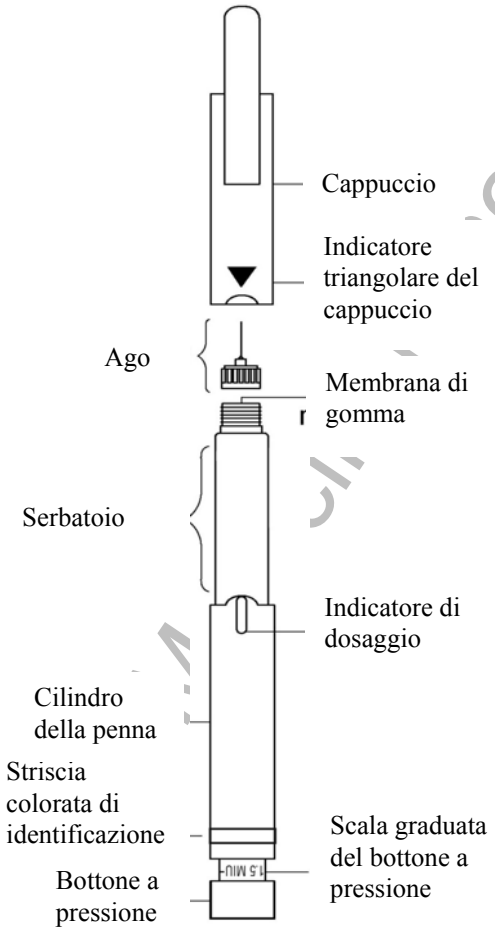


Illustrazione A

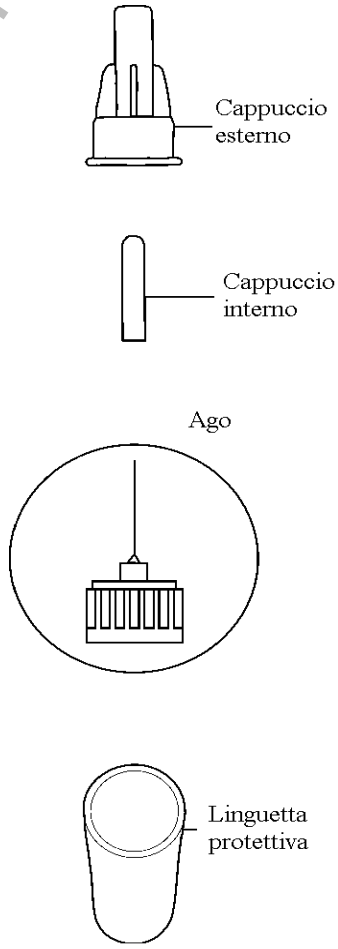


Illustrazione B

Non più autorizzato

Impostazione della dose di Viraferon

Estragga la penna dal frigorifero circa mezz'ora prima della somministrazione così che la soluzione contenuta nella penna sia a temperatura ambiente al momento dell'iniezione.

Quando è pronto per l'iniezione prepari la siringa nel seguente modo:

Prima dell'uso verifichi che Viraferon, soluzione iniettabile, sia di aspetto trasparente ed incolore. Se non le sembra trasparente e uniforme o se contiene delle particelle, non lo usi.

Tolga il cappuccio della penna e disinfetti la membrana di gomma con un tampone detergente (vedere Illustrazione C).

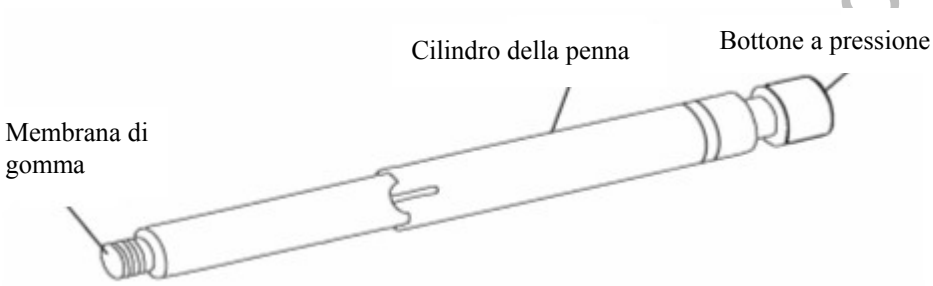


Illustrazione C

Rimuova la linguetta protettiva dall'ago per iniezione. Controlli che la parte posteriore dell'ago per iniezione sia visibile una volta rimossa la linguetta protettiva (vedere Illustrazione D).

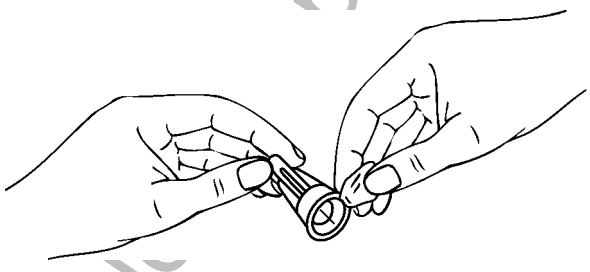


Illustrazione D

Spinga delicatamente l'ago per iniezione sulla penna come mostrato nella illustrazione E. (Noti che la parte posteriore dell'ago per iniezione si inserirà nella membrana di gomma precedentemente disinfettata). Quindi fissi saldamente l'ago per iniezione alla penna avvitandolo in senso orario (vedere Illustrazione F).

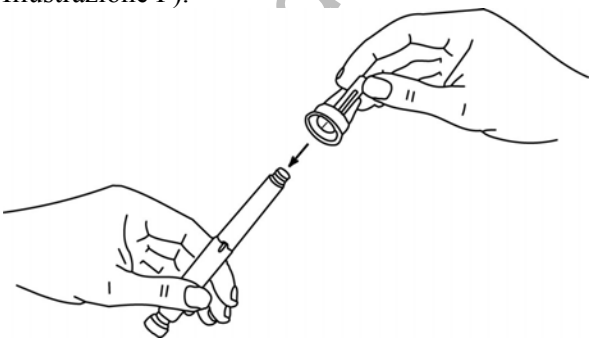


Illustrazione E

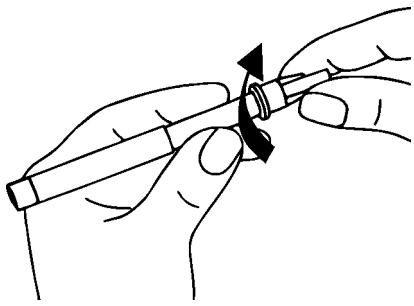


Illustrazione F

Prima sfili il cappuccio esterno dell'ago per iniezione (Illustrazione G). Quindi sfili il cappuccio interno con cura, ricordandosi che ora l'ago per iniezione è esposto (Illustrazione H). Conservi il cappuccio esterno dell'ago per iniezione.

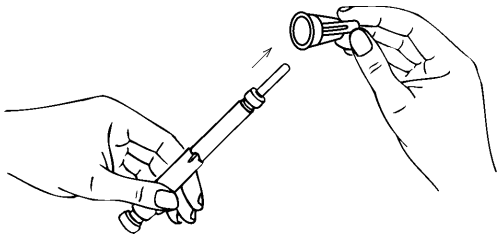


Illustrazione G

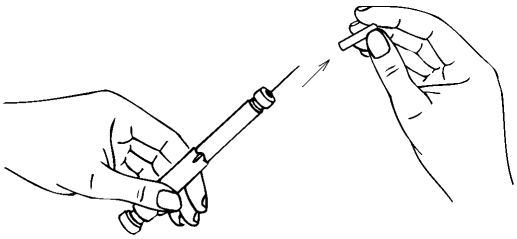


Illustrazione H

La penna ora è pronta per l'uso. Poiché una piccola quantità di aria può essersi raccolta nell'ago per iniezione e nel serbatoio durante il periodo di conservazione, il passaggio successivo consisterà nel rimuovere ogni eventuale bolla d'aria. Esso è detto espulsione d'aria.

Tenga Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose con l'ago per iniezione rivolto verso l'alto.

Batta leggermente il serbatoio con il dito, così che ogni bolla d'aria possa salire verso l'alto, appena sotto l'ago per iniezione (Illustrazione I).

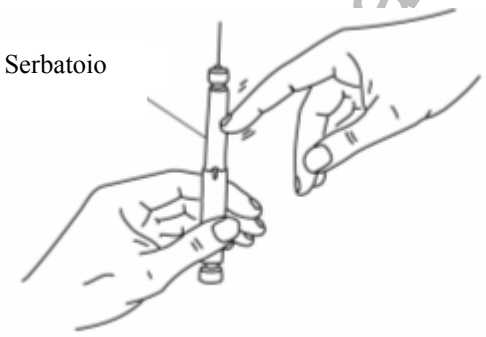


Illustrazione I

Tenga la penna per il cilindro e giri il serbatoio nella direzione indicata dalla freccia nella Illustrazione J (senso orario) fino a che non si sente un clic.

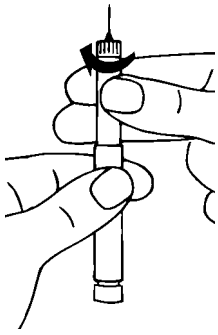


Illustrazione J

Tenendo la penna rivolta verso l'alto, prema a fondo il bottone e verifichi che una goccia di Viraferon, soluzione iniettabile, compaia sulla punta dell'ago per iniezione (Notare la goccia sulla punta dell'ago per iniezione nella sottostante Illustrazione K).

Medicinale non autorizzato

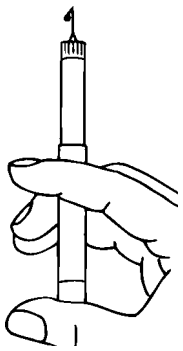


Illustrazione K

Se non compare una goccia, cambi penna e restituisca la penna difettosa al farmacista.

Nota: un po' di aria potrebbe rimanere nella penna, ma ciò non è importante poiché avendo rimosso l'aria dall'ago per iniezione la dose sarà accurata.

Rimetta il cappuccio di Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose con il "triangolo" in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio, come si vede nell'Illustrazione L.

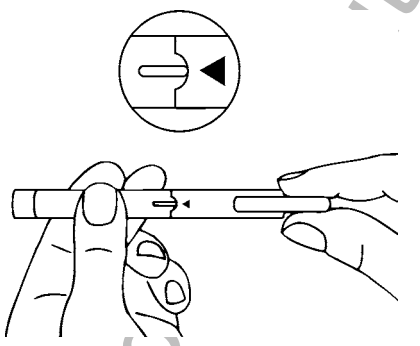


Illustrazione L

Ora la penna è pronta per selezionare la dose. Per il passaggio successivo tenga la penna nel mezzo del cilindro. Ciò permetterà al bottone a pressione di muoversi liberamente, assicurando che venga stabilita la dose corretta.

Per ottenere la dose richiesta, tenga la penna orizzontalmente per il cilindro con una mano. Con l'altra, giri il cappuccio in senso orario come indicato dalla freccia nell'Illustrazione M. Osserverà il bottone a pressione risalire, indicando la dose fissata. Per ottenere la dose corretta, giri il cappuccio tante volte quanto indicato qui di seguito:

Medicinale non autorizzato

Numero di “giri” e “clic”	Dosi corrispondenti (milioni UI) usando la penna multidose di Viraferon, soluzione per iniezione, 30 milioni UI/ml
1 giro completo (5 clic)	2,5
6 clic	3
7 clic	3,5
8 clic	4
9 clic	4,5
2 giri completi (10 clic)	5
11 clic	5,5
12 clic	6
13 clic	6,5
14 clic	7
3 giri completi (15 clic)	7,5
16 clic	8
17 clic	8,5
18 clic	9
19 clic	9,5
4 giri completi (20 clic)*	10

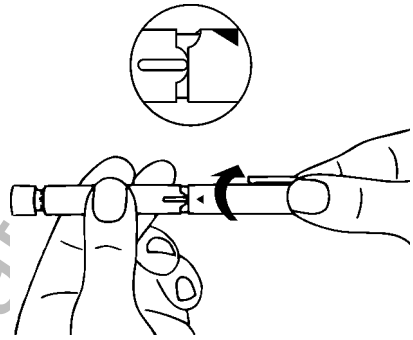


Illustrazione M

*4 giri completi corrispondono alla dose massima da somministrare in una iniezione. La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 30 milioni UI in dosi che variano fra 2,5 e 10 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 2,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

La scala graduata del bottone a pressione, mostrerà la dose stabilita (vedere Illustrazione N). Per dosi corrispondenti ai giri completi, la scala graduata deve allinearsi con il giusto indicatore di dosaggio. Per dosi corrispondenti ai clic intermedi fra i giri completi, la scala graduata deve allinearsi fra i due indicatori di dosaggio dei giri completi appropriati. A questo punto controlli che la dose sia corretta.

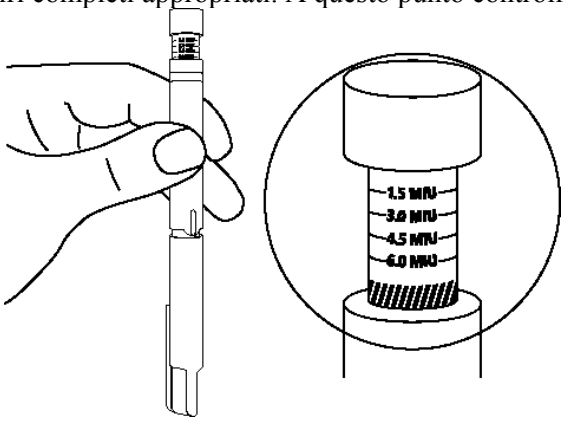


Illustrazione N

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni giro completo si assicuri che il triangolo sia in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio (vedere Illustrazione O). Se ha selezionato una dose sbagliata, giri semplicemente il cappuccio in senso contrario (antiorario) finché il bottone a pressione non torni completamente alla posizione di partenza e ripeta l'operazione. Una volta che è stata ottenuta la dose corretta Lei è pronto per effettuare l'iniezione.

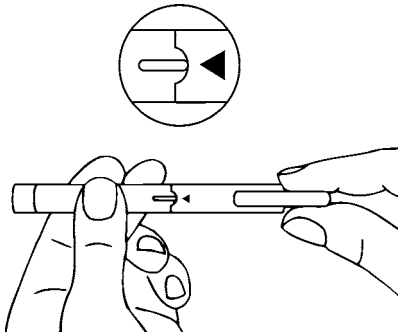


Illustrazione O

<u>Iniezione della soluzione:</u>
Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta.
Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la penna come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione di circa 45°.

Quindi prema a fondo il bottone (vedere Illustrazione P).

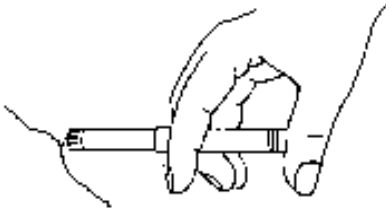


Illustrazione P

Tenendo il bottone premuto, lasci l'ago per iniezione in loco per alcuni secondi per permettere ad Viraferon, soluzione iniettabile, di distribuirsi sotto la cute, quindi rimuoverlo.

Medicinale non più autorizzato

Rimetta con cura il cappuccio esterno sull'ago per iniezione (vedere Illustrazione Q).

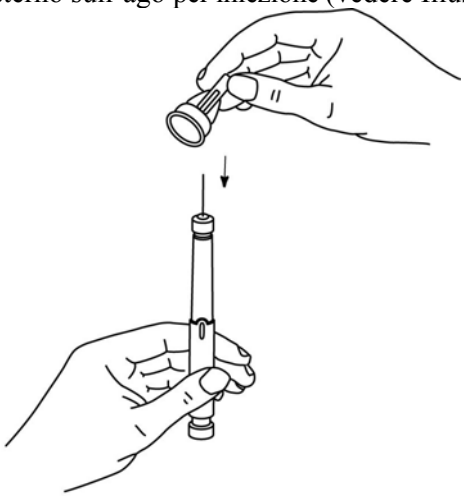


Illustrazione Q

Sviti completamente l'ago per iniezione coperto dal cappuccio con movimento antiorario, come mostrato nell'Illustrazione R. Quindi lo sfili con cautela dalla penna e lo getti completo di cappuccio (vedere Illustrazione S).

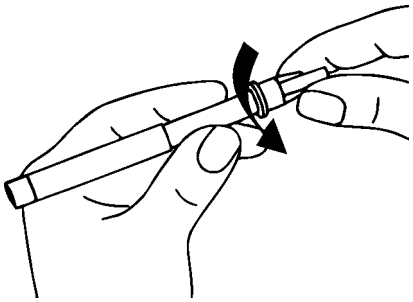


Illustrazione R

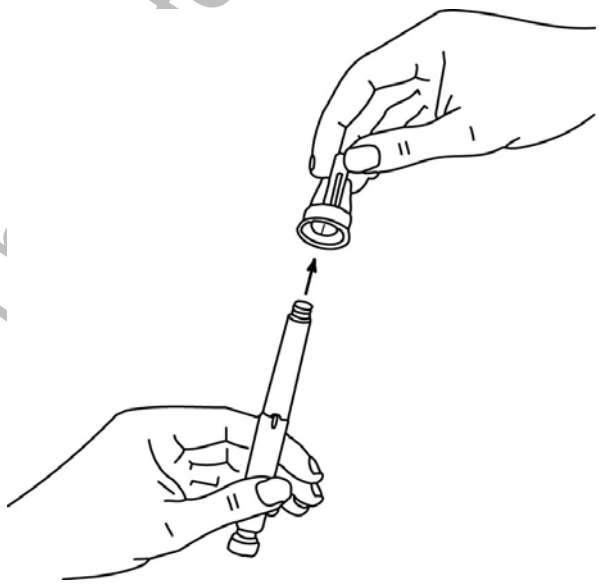


Illustrazione S

Rimetta il cappuccio sulla penna una volta ancora con il triangolo in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio, come mostrato nell'Illustrazione T. Quindi rimetta la penna in frigorifero.

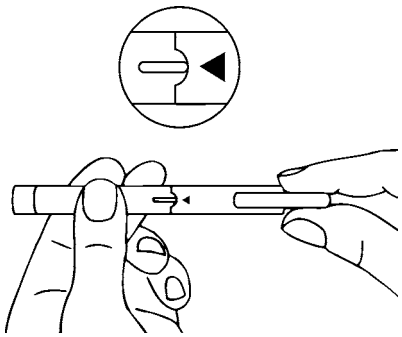


Illustrazione T

Medicinale non autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Viraferon 60 milioni UI soluzione iniettabile, penna multidose
Interferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viraferon e a che cosa serve
2. Prima di usare Viraferon
3. Come usare Viraferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viraferon
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRAFERON E A CHE COSA SERVE

Viraferon (interferone alfa-2b) modifica la risposta del sistema immunitario del corpo aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Viraferon è utilizzato in pazienti adulti per il trattamento dell'epatite cronica B o C, che sono infezioni virali del fegato.

Viraferon si usa in combinazione con ribavirina in bambini e adolescenti di 3 anni e più che presentano epatite cronica C mai trattata in precedenza.

2. PRIMA DI USARE VIRAFERON

Non usi Viraferon
- se è allergico (ipersensibile) all'interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Viraferon.
- se soffre di gravi malattie cardiache.
- se soffre di scarsa funzionalità dei reni e del fegato.
- se soffre di malattia epatica in stadio avanzato scompensata (non controllata).
- se soffre di epatite e recentemente è stato trattato con farmaci che sopprimono il sistema immunitario (altri che non siano un trattamento a breve termine con medicinali tipo cortisone).
- se ha una storia di accessi epilettici (convulsioni).
- se ha una storia di malattia autoimmune, o ha subito il trapianto di un organo e sta assumendo farmaci che sopprimono il suo sistema immunitario (il suo sistema immunitario la aiuta a proteggersi dalle infezioni).
- se soffre di una malattia della tiroide non ben controllata.

Bambini e adolescenti:
- se il bambino ha sofferto di gravi problemi nervosi o mentali, quali depressione grave o pensieri di suicido.

Faccia particolare attenzione con Viraferon
- se è in stato di gravidanza o sta progettando una gravidanza (vedere Gravidanza).
- se ha avuto un grave disturbo nervoso o mentale. L'uso di interferone alfa-2b è controindicato in bambini e adolescenti che soffrono o hanno sofferto di gravi problemi psichiatrici (vedere "Non usi Viraferon").

Medicinale non più autorizzato

- se soffre o ha sofferto di depressione o manifesta sintomi associati alla depressione (es. sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Viraferon (vedere sezione 4).
- se soffre di psoriasi; essa potrebbe peggiorare durante il trattamento con Viraferon.
- quando riceverà Viraferon, potrebbe temporaneamente correre un maggior rischio di contrarre un'infezione. Verifichi con il medico quale è il suo attuale rischio di contrarre un'infezione.
- se sviluppa sintomi associati con un raffreddore o altre infezioni respiratorie, quali febbre, tosse o difficoltà respiratorie, lo comunichi al medico.
- se nota sanguinamento insolito o ecchimosi si rechi subito dal medico.
- se sviluppa i sintomi di una grave reazione allergica (quali difficoltà respiratoria, affanno o orticaria) durante il trattamento con questo farmaco, si rivolga subito al medico.
- se è in trattamento anche per virus da immunodeficienza umana (HIV), legga **Uso di altri medicinali**
- se ha ricevuto un trapianto di organo, sia rene sia fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di discuterne con il medico.

Disturbi dentali e gengivali, che possono causare perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con Viraferon e ribavirina. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di Viraferon e ribavirina. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Nel corso di un anno di terapia, molti bambini non sono cresciuti o non hanno guadagnato il peso che ci si aspettava. Tuttavia, un'inversione di questa tendenza è stata notata nei 6 mesi successivi al trattamento, anche se alcuni bambini non hanno ripreso il loro tasso di crescita precedente entro il primo anno dopo la fine del trattamento.

Comunichi al medico se ha mai avuto un infarto o un problema cardiaco; se lei ha una storia di irregolarità respiratorie o polmonite, problemi legati alla coagulazione del sangue, condizioni epatiche alterate, problemi alla tiroide, diabete o pressione sanguigna alta o bassa.

Informi il medico se è mai stato trattato per depressione o altri disturbi psichiatrici; confusione; incoscienza; intenzioni o tentativo di suicidio.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo il rimedio erboristico cinese Shosaikoto.

Assunzione di Viraferon con altri medicinali
Gli effetti di Viraferon si sommeranno a quelli di sostanze che deprimono il sistema nervoso causando possibile sonnolenza. Pertanto, verifichi con il medico o farmacista la possibilità di bere bevande alcoliche o assumere sonniferi, sedativi o farmaci contro i dolori forti.

Informi il medico se sta assumendo teofillina o aminofillina per la cura dell'asma e di ogni altro medicinale che sta assumendo o che ha assunto recentemente anche non prescritto, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di alcuni di essi durante il trattamento con Viraferon.

Pazienti che hanno anche infezione da HIV: Acidosi lattica (dolore muscolare dovuto ad accumulo di acido lattico) e peggioramento della funzionalità epatica sono effetti indesiderati associati alla terapia anti-retrovirale molto attiva (HAART), un trattamento per l'HIV. Se lei è sottoposto ad HAART, l'aggiunta di Viraferon e ribavirina può aumentare il suo rischio di acidosi lattica e insufficienza epatica. Il suo medico terrà sotto controllo i segni e sintomi di queste condizioni (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina). Inoltre, i pazienti trattati con terapia di combinazione Viraferon e ribavirina e zidovudina potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Medicinale non più autorizzato

Assunzione di Viraferon con cibi e bevande
In corso di trattamento con Viraferon, il medico può richiederle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Negli studi condotti negli animali gravidi, gli interferoni hanno talvolta causato aborto. Non è noto l'effetto sulle donne gravide.
Se Viraferon le è stato prescritto in associazione a ribavirina, ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato, pertanto i pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare molta attenzione nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:
- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile, prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei e il suo partner dovete entrambi utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattmento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Può discutere di questo argomento con il suo medico.
- se lei è un **uomo** che sta prendendo ribavirina non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non usi un preservativo. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Può discutere di questo argomento con il suo medico. Se lei è un paziente di sesso maschile, lei e la sua partner dovete entrambi utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Può discutere di questo argomento con il suo medico.

Non è noto se questo prodotto sia presente nel latte materno. Pertanto eviti l'allattamento se sta assumendo Viraferon. In terapia di combinazione con ribavirina, tenere in considerazione i rispettivi testi informativi delle specialità medicinali contenenti ribavirina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi e non usi macchinari se l'uso di questo farmaco le causa sonnolenza, stanchezza o confusione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viraferon
Se lei riceve regolarmente/ripetutamente albumina derivata da plasma umano, il suo medico potrà raccomandarle di prendere in considerazione la vaccinazione contro l'epatite A e B.

Questo farmaco contiene soluzione di albumina umana come eccipiente. Quando i farmaci sono prodotti con derivati del sangue o plasma umano, vengono attuate alcune misure per prevenire il passaggio di infezioni ai pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori di sangue e plasma per assicurarsi che vengano esclusi i potenziali portatori di infezioni, e il controllo di ogni singola donazione e del totale del plasma raccolto per evidenziare virus/infezioni. I produttori di questi derivati includono inoltre fasi della preparazione del sangue e del plasma che possono inattivare o eliminare i virus. Nonostante queste precauzioni, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione quando vengano somministrati farmaci derivati da sangue o plasma umano. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti o ad altri tipi di infezioni.

Non ci sono segnalazioni di infezioni da virus con albumina prodotta con processi stabiliti secondo le specifiche della Farmacopea Europea.

Ogni volta che riceve una dose di Viraferon si raccomanda fortemente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto al fine di avere una registrazione del lotto utilizzato.

3. COME USARE VIRAFERON

Il medico ha prescritto Viraferon espressamente per lei e per le sue condizioni attuali, non condivida questo medicinale con nessun'altro.

Medicinale non più autorizzato

Il medico ha determinato la dose esatta di Viraferon da somministrare in accordo alle sue necessità. La posologia varia in funzione della patologia trattata.

Se lei si autosomministra Viraferon, si accerti che la dose che le è stata prescritta sia chiaramente identificabile sulla confezione del farmaco. I dosaggi da somministrare 3 volte alla settimana, devono essere assunti a giorni alterni.

La dose iniziale usuale per ogni patologia è riportata di seguito, tuttavia le dosi individuali possono variare e il medico può cambiare la sua dose in base alle sue specifiche necessità.

Epatite cronica B: da 5 a 10 milioni UI 3 volte alla settimana (a giorni alterni) iniettati per via sottocutanea (sotto la pelle).

Epatite cronica C: *Adulti* – 3 milioni UI 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina o da solo. *Bambini di 3 anni e più e adolescenti* – 3 milioni UI/m^2 3 volte la settimana (a giorni alterni) iniettati sottocute (sotto la pelle) in associazione con ribavirina (legga anche il foglio illustrativo di ribavirina).

Il medico può prescriverle un differente dosaggio di Viraferon sia in monoterapia sia in associazione ad altri medicinali (es. ribavirina). Se Viraferon le è stato prescritto in associazione ad altri medicinali, faccia riferimento anche ai relativi fogli illustrativi. Il medico stabilirà l'esatto schema posologico secondo le sue necessità. Se ha l'impressione che l'effetto di Viraferon sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso sottocutaneo:
Viraferon è solitamente destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che Viraferon viene iniettato con un corto ago per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se lei si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come prepararlo ed iniettarlo. In questo foglio vengono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione per via sottocutanea (legga alla fine del foglio COME SOMMINISTRARSI VIRAFERON).

La dose di Viraferon viene somministrata ad ogni giorno stabilito. Viraferon è somministrato tre volte alla settimana a giorni alterni per esempio il lunedì, mercoledì e venerdì. Gli interferoni possono causare stanchezza inusuale; se lei si autosomministra il farmaco, o lo deve somministrare a un bambino, lo faccia al momento di andare a dormire.

Usi sempre Viraferon seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata, e assuma Viraferon per il periodo prescritto.

Se prende più Viraferon di quanto deve
Contatti il medico o operatore sanitario non appena possibile.

Se dimentica di prendere Viraferon
Se lei si autosomministra il farmaco, o se si sta prendendo cura di un bambino che assume Viraferon in combinazione con ribavirina, inietti la dose prescritta non appena se ne ricorda e continui il trattamento come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se per lei è prevista una somministrazione giornaliera ed accidentalmente omettesse la dose di un intero giorno, il giorno successivo continui il trattamento alla dose usuale. Contatti il medico o il farmacista se necessario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viraferon può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, alcuni di essi, se si verificano, possono necessitare di cure mediche.

Medicinale non più autorizzato

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Viraferon da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Uso nei bambini: I bambini sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Viraferon e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Se appare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di Viraferon e lo comunichi immediatamente al medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca, o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione; orticaria; svenimento.

Questi sono tutti effetti indesiderati molto gravi. Se li accusa, può avere avuto una reazione allergica grave ad Viraferon. Lei può avere necessità di urgenti cure mediche o dell'ospedalizzazione. Questi effetti indesiderati molto gravi sono molto rari.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:
- dolore al petto o tosse persistente e violenta; battito cardiaco irregolare o rapido; respiro corto, confusione, depressione mentale, difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o di formicolio o di dolore alle mani o ai piedi; attacchi epilettici (convulsioni); difficoltà a dormire, a pensare o a concentrarsi, stato mentale alterato; intenzioni suicide, tentato suicidio, cambiamenti del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), volontà di farsi del male; allucinazioni, intenso dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine, forte sanguinamento del naso; pallore cereo, livelli elevati di zucchero nel sangue, febbre o brividi che si manifestano dopo alcune settimane di trattamento, dolore di origine lombare con irradiamento ai fianchi, difficoltà ad urinare, problemi agli occhi o alla vista o all'udito, perdita dell'udito, grave o doloroso arrossamento o vescicole della sua pelle o delle membrane mucose.

Questi sintomi possono essere segnale di effetti indesiderati gravi che possono avere necessità di urgenti cure mediche. Il suo medico le farà fare esami del sangue per accertarsi che la conta dei globuli bianchi (le cellule che combattono l'infezione) e dei globuli rossi (le cellule che portano il ferro e l'ossigeno), le piastrine (le cellule che coagulano il sangue) e gli altri valori di laboratorio siano a livelli accettabili

All'inizio del trattamento con Viraferon, può notare una reazione di tipo influenzale, con febbre, spossatezza, mal di testa, dolore muscolare, dolore alle articolazioni e brividi/tremori. Qualora sviluppasse questi sintomi, il medico può raccomandarle di assumere paracetamolo.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi includono:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (almeno 1 per ogni 10 pazienti):
dolore, gonfiore e arrossamento o danno alla pelle nel sito di iniezione, perdita di capelli, capogiri, alterazioni dell'appetito, dolori allo stomaco o addominali, diarrea, nausea (malessere), infezioni virali, depressione, instabilità emotiva, insonnia, ansia, faringite e dolore nella deglutizione, affaticamento, sensazione di freddo/brividi, febbre, reazione simil-influenzale, sensazione di malessere generale, mal di testa, perdita di peso, vomito, irritabilità, debolezza, sbalzi di umore, tosse (talvolta violenta), respiro corto, prurito, pelle secca, rash, dolore muscolare improvviso e forte, dolore alle giunture, dolore muscoloscheletrico, variazioni dei valori di laboratorio del sangue compresa diminuzione della conta dei globuli bianchi. Alcuni bambini hanno avuto un decremento del loro tasso di crescita (altezza e peso).

Medicinale non più autorizzato

Effetti indesiderati riportati comunemente (almeno 1 per ogni 100 pazienti, ma meno di 1 per ogni 10 pazienti):
sete, disidratazione, pressione del sangue alta, emicrania, rigonfiamento ghiandolare, vampate di calore, disturbi mestruali, diminuita attività sessuale, problemi vaginali, dolore al petto, dolore al testicolo, disturbi alla tiroide, arrossamento delle gengive, secchezza della bocca, arrossamento o ulcerazioni della bocca o della lingua, dolore o disturbi ai denti, *herpes simplex* (vescicole febbrili), alterazione del gusto, disturbi digestivi, dispepsia (bruciore di stomaco), stipsi, ingrossamento del fegato (disturbi del fegato, a volte gravi), perdita di feci, bagnare il letto nei bambini, infiammazione dei seni nasali, bronchite, dolore agli occhi, problemi ai condotti lacrimali, congiuntivite ("occhio rosa"), agitazione, sonnolenza, sonnambulismo, problemi comportamentali, nervosismo, naso chiuso o gocciolante, starnuti, respiro affrettato, pelle pallida o arrossata, ecchimosi, dita delle mani e dei piedi molto sensibili al freddo, problemi alla pelle o alle unghie, psoriasi (nuova o peggiorata), aumento della sudorazione, aumento del bisogno di urinare, leggero tremolio nei movimenti, riduzione della sensibilità al tatto, artrite.

Effetti indesiderati riportati raramente (almeno 1 per ogni 10.000 pazienti, ma meno di 1 per ogni 1.000 pazienti):
polmonite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (meno di 1 per ogni 10.000 pazienti):
pressione del sangue bassa, viso gonfio, diabete, crampi alle gambe, dolore alla schiena, disturbi ai reni, danno dei nervi, gengive sanguinanti, anemia aplastica. E' stata riportata aplasia delle cellule della serie rossa, che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi. Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia.

Molto raramente sono stati segnalati casi di sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie). Molto raramente, si è verificata perdita di coscienza, soprattutto in pazienti anziani trattati con alte dosi. Sono stati riportati casi di stroke (eventi cerebrovascolari). Controlli immediatamente con il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.
Sono stati riportati, ma con frequenza sconosciuta, disturbi periodontali (che interessano le gengive) e dentali, stato mentale alterato, perdita di coscienza, reazioni acute di ipersensibilità comprendenti orticaria (pomfi), angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che possono causare difficoltà a deglutire o respirare), broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo).

Inoltre, con l'uso di Viraferon è stata riportata sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale).

Altri effetti indesiderati non elencati possono verificarsi in alcuni pazienti. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE VIRAFERON

Tenere Viraferon fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).
Non congelare.
Ogni penna è destinata ad un periodo massimo di utilizzo pari a quattro settimane poi deve essere gettata. È consentita una esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire ritardi accidentali nel rimettere la penna in frigorifero.

A seconda della sua dose, lei può avere aghi e tamponi in eccedenza nella confezione. Li getti via in modo appropriato e sicuro.

Non usi Viraferon dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Non usi Viraferon se nota alterazioni nell'aspetto di Viraferon.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viraferon

- Il principio attivo è l'interferone alfa-2b ricombinante, 60 milioni UI/penna.
- Gli eccipienti sono disodio fosfato anidro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio edetato, sodio cloruro, m-cresolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Viraferon e contenuto della confezione

Viraferon si presenta come una soluzione iniettabile
La soluzione limpida ed incolore è contenuta in una cartuccia di vetro.
La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 60 milioni UI in dosi che variano fra 5 e 20 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Viraferon è disponibile in tre differenti confezioni:
Viraferon, 60 milioni UI/penna, soluzione iniettabile:
- Confezione con 1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su Viraferon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Malta
168 Christopher Street

Medicinale non più autorizzato

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Medicinale non più autorizzato

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

COME AUTOSOMMINISTRARSI VIRAFERON

Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi Viraferon. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. Il medico o il suo assistente le insegneranno come autosomministrarsi Viraferon. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa.

Preparazione

Prepari l'occorrente prima di cominciare:

- Viraferon penna multidose;
- un ago per iniezione sottocutanea (fornito nella confezione);
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani. Utilizzi gli aghi forniti nella confezione solo per Viraferon. Utilizzi un nuovo ago per iniezione ad ogni somministrazione. Al momento dell'iniezione si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente.

Le illustrazioni A e B mostrano le diverse parti della penna e dell'ago per iniezione. Le parti più importanti da considerare sono le seguenti:

- La scala graduata del bottone a pressione che indica la dose prescelta.
- La striscia di identificazione colorata rosa e il bottone a pressione sono in fondo alla penna quando è tenuta con il cappuccio rivolto verso l'alto.
- La penna può essere completamente chiusa solo quando il triangolo sul cappuccio è allineato con l'indicatore di dosaggio sul cilindro.

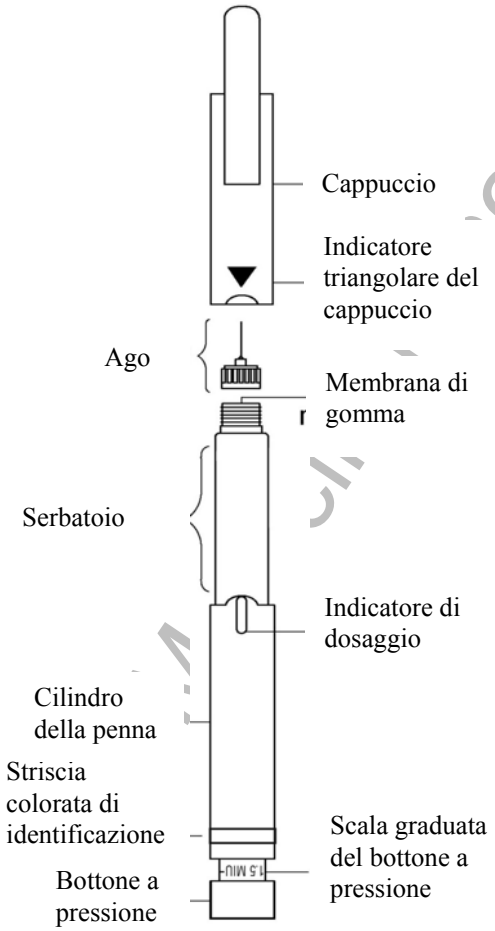


Illustrazione A

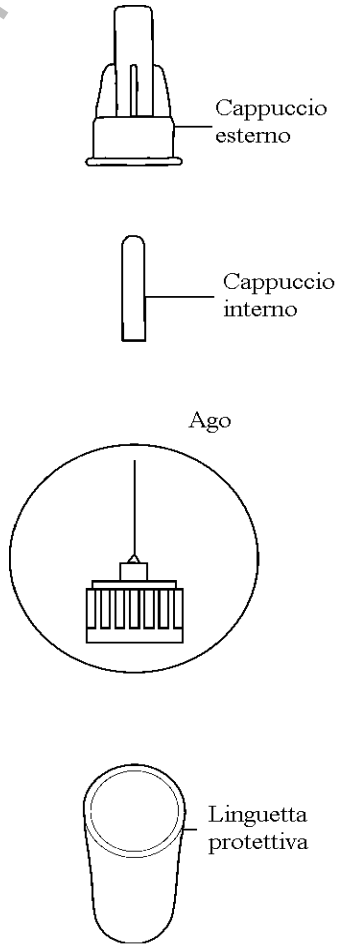


Illustrazione B

Non più autorizzato

Impostazione della dose di Viraferon

Estragga la penna dal frigorifero circa mezz'ora prima della somministrazione così che la soluzione contenuta nella penna sia a temperatura ambiente al momento dell'iniezione.

Quando è pronto per l'iniezione prepari la siringa nel seguente modo:

Prima dell'uso verifichi che Viraferon, soluzione iniettabile, sia di aspetto trasparente ed incolore. Se non le sembra trasparente e uniforme o se contiene delle particelle, non lo usi.

Tolga il cappuccio della penna e disinfetti la membrana di gomma con un tampone detergente (vedere Illustrazione C).

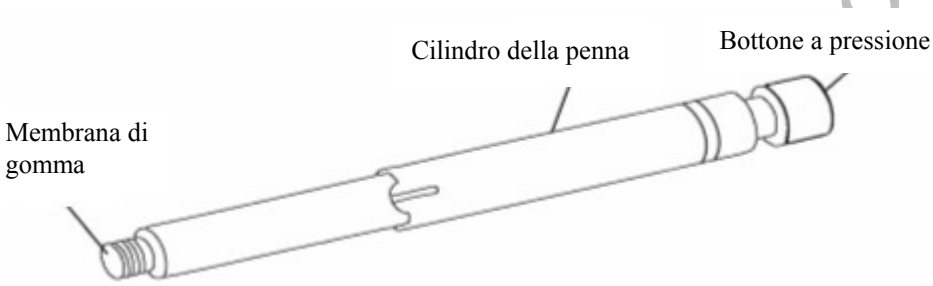


Illustrazione C

Rimuova la linguetta protettiva dall'ago per iniezione. Controlli che la parte posteriore dell'ago per iniezione sia visibile una volta rimossa la linguetta protettiva (vedere Illustrazione D).

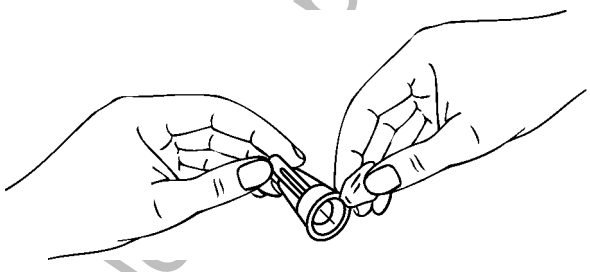


Illustrazione D

Spinga delicatamente l'ago per iniezione sulla penna come mostrato nella illustrazione E. (Noti che la parte posteriore dell'ago per iniezione si inserirà nella membrana di gomma precedentemente disinfettata). Quindi fissi saldamente l'ago per iniezione alla penna avvitandolo in senso orario (vedere Illustrazione F).

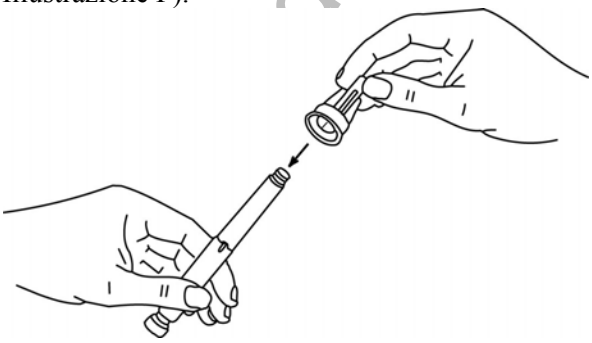


Illustrazione E

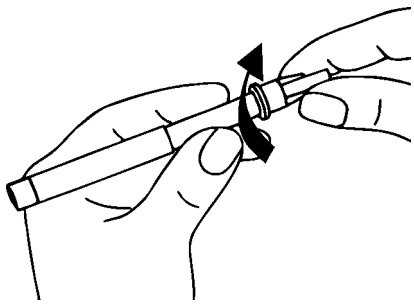


Illustrazione F

Prima sfili il cappuccio esterno dell'ago per iniezione (Illustrazione G). Quindi sfili il cappuccio interno con cura, ricordandosi che ora l'ago per iniezione è esposto (Illustrazione H). Conservi il cappuccio esterno dell'ago per iniezione.

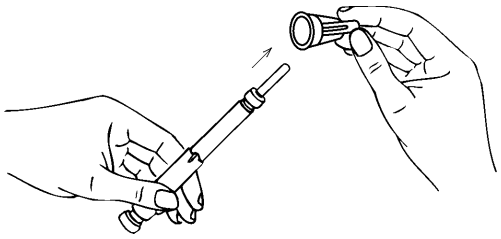


Illustrazione G

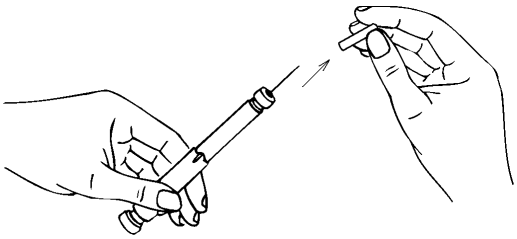


Illustrazione H

La penna ora è pronta per l'uso. Poiché una piccola quantità di aria può essersi raccolta nell'ago per iniezione e nel serbatoio durante il periodo di conservazione, il passaggio successivo consisterà nel rimuovere ogni eventuale bolla d'aria. Esso è detto espulsione d'aria.

Tenga Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose con l'ago per iniezione rivolto verso l'alto.

Batta leggermente il serbatoio con il dito, così che ogni bolla d'aria possa salire verso l'alto, appena sotto l'ago per iniezione (Illustrazione I).

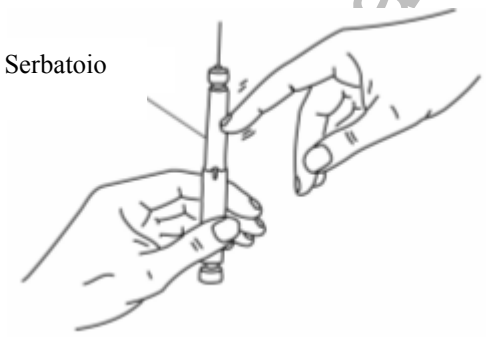


Illustrazione I

Tenga la penna per il cilindro e giri il serbatoio nella direzione indicata dalla freccia nella Illustrazione J (senso orario) fino a che non si sente un clic.

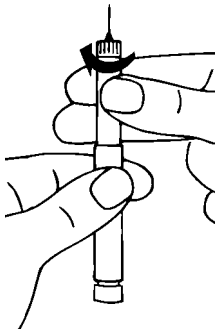


Illustrazione J

Tenendo la penna rivolta verso l'alto, prema a fondo il bottone e verifichi che una goccia di Viraferon, soluzione iniettabile, compaia sulla punta dell'ago per iniezione (Notare la goccia sulla punta dell'ago per iniezione nella sottostante Illustrazione K).

Medicinale non autorizzato

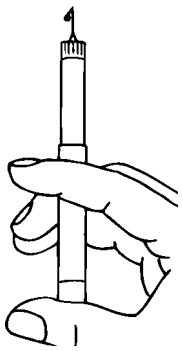


Illustrazione K

Se non compare una goccia, cambi penna e restituisca la penna difettosa al farmacista.

Nota: un po' di aria potrebbe rimanere nella penna, ma ciò non è importante poiché avendo rimosso l'aria dall'ago per iniezione la dose sarà accurata.

Rimetta il cappuccio di Viraferon, soluzione iniettabile, penna multidose con il "triangolo" in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio, come si vede nell'Illustrazione L.

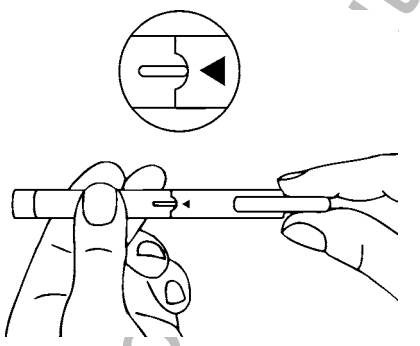


Illustrazione L

Ora la penna è pronta per selezionare la dose. Per il passaggio successivo tenga la penna nel mezzo del cilindro. Ciò permetterà al bottone a pressione di muoversi liberamente, assicurando che venga stabilita la dose corretta.

Per ottenere la dose richiesta, tenga la penna orizzontalmente per il cilindro con una mano. Con l'altra, giri il cappuccio in senso orario come indicato dalla freccia nell'Illustrazione M. Osserverà il bottone a pressione risalire, indicando la dose fissata. Per ottenere la dose corretta, giri il cappuccio tante volte quanto indicato qui di seguito:

Medicinale non autorizzato

Numero di “giri” e “clic”	Dosi corrispondenti (milioni UI) usando la penna multidose di Viraferon, soluzione per iniezione, 60 milioni UI/ml
1 giro completo (5 clic)	5
6 clic	6
7 clic	7
8 clic	8
9 clic	9
2 giri completi (10 clic)	10
11 clic	11
12 clic	12
13 clic	13
14 clic	14
3 giri completi (15 clic)	15
16 clic	16
17 clic	17
18 clic	18
19 clic	19
4 giri completi (20 clic)*	20

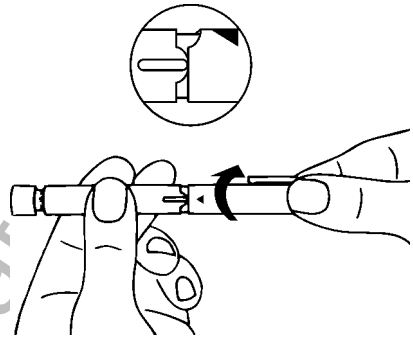
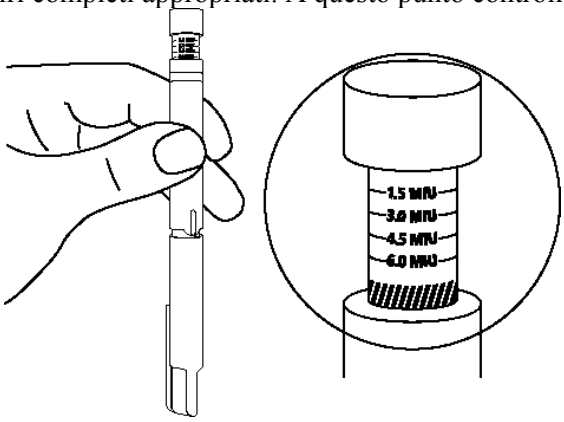


Illustrazione M

*4 giri completi corrispondono alla dose massima da somministrare in una iniezione. La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 60 milioni UI in dosi che variano fra 5 e 20 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

La scala graduata del bottone a pressione, mostrerà la dose stabilita (vedere Illustrazione N). Per dosi corrispondenti ai giri completi, la scala graduata deve allinearsi con il giusto indicatore di dosaggio. Per dosi corrispondenti ai clic intermedi fra i giri completi, la scala graduata deve allinearsi fra i due indicatori di dosaggio dei giri completi appropriati. A questo punto controlli che la dose sia corretta.



llustrazione N

Medicinale non più autorizzato

Dopo ogni giro completo si assicuri che il triangolo sia in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio (vedere Illustrazione O). Se ha selezionato una dose sbagliata, giri semplicemente il cappuccio in senso contrario (antiorario) finché il bottone a pressione non torni completamente alla posizione di partenza e ripeta l'operazione. Una volta che è stata ottenuta la dose corretta Lei è pronto per effettuare l'iniezione.

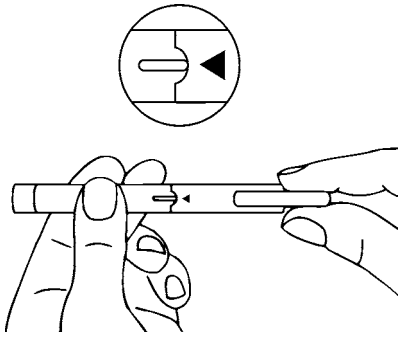


Illustrazione O

<u>Iniezione della soluzione:</u>
Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo: la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona), l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione. Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta.
Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la penna come se fosse una matita. Inserisca l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione di circa 45°.

Quindi prema a fondo il bottone (vedere Illustrazione P).

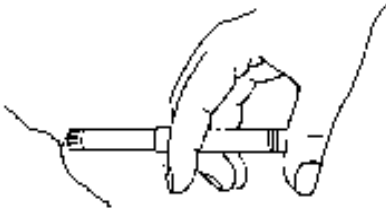


Illustrazione P

Tenendo il bottone premuto, lasci l'ago per iniezione in loco per alcuni secondi per permettere ad Viraferon, soluzione iniettabile, di distribuirsi sotto la cute, quindi rimuoverlo.

Medicinale non più autorizzato

Rimetta con cura il cappuccio esterno sull'ago per iniezione (vedere Illustrazione Q).

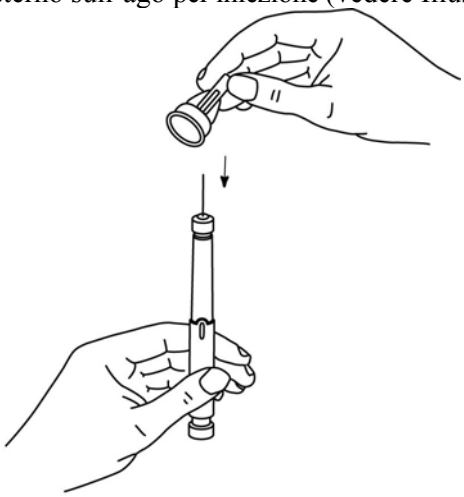


Illustrazione Q

Sviti completamente l'ago per iniezione coperto dal cappuccio con movimento antiorario, come mostrato nell'Illustrazione R. Quindi lo sfili con cautela dalla penna e lo getti completo di cappuccio (vedere Illustrazione S).

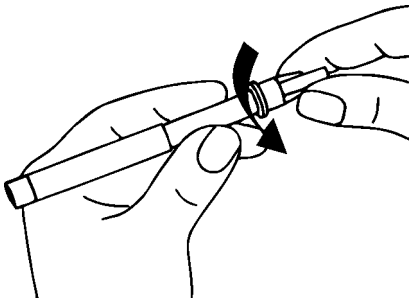


Illustrazione R

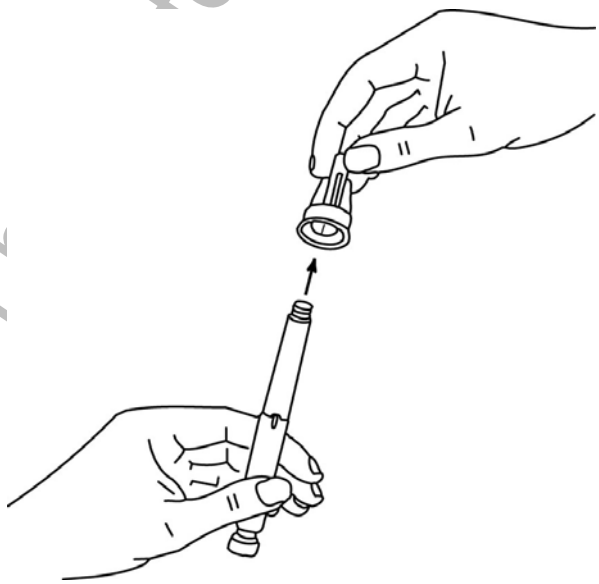


Illustrazione S

Rimetta il cappuccio sulla penna una volta ancora con il triangolo in corrispondenza dell'indicatore di dosaggio, come mostrato nell'Illustrazione T. Quindi rimetta la penna in frigorifero.

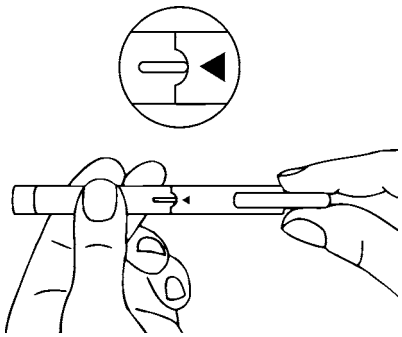


Illustrazione T

Medicinale non autorizzato