

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 1 milion UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține interferon alfa-2b produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 1 milion UI.

După reconstituire, 1 ml conține interferon alfa-2b 1 milion UI.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulberea este de culoare albă până la crem.

Solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratatamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratatamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala

progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durată optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideatie suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideatie suicidală și tentativă de suicid. Ideatia suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideatie suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

La pacienții cărora li se administrează în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană trebuie luată în considerare vaccinarea adecvată (anti - hepatitică A și B).

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor apărute prin utilizarea medicamentelor derivate din sângele sau plasma umană includ selecția donatorilor, monitorizarea donărilor individuale și a plasmei colectate pentru anumiți markeri de infecție și includerea unor etape de producție eficiente în inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi și a altor patogenei.

Nu există raportări de transmiteri virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când se administrează Viraferon la un pacient, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o legătură între pacient și seria de fabricație a produsului.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine plasmatică, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantiniici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantiniici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitent cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatică scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este

necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficace. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficace pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină - reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică

	idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrîtă optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]

Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Acele evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

[§]Vezi punctul 4.4

Acele reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Viraferon Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale nivelului hemoglobinei și ale numărului de trombocite; creșteri ale fosfatazei alcaline, LDH și ale nivelelor creatininei și ureei plasmaticice. Creșterea nivelelor plasmaticice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp virală.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutateii (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente:	Anorexie

Frecvente:	Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulceratii orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați</u> : dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării

Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b (6 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, p< 0,01).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asocierie cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asocierie cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c μg/ săptămână) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

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

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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

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

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi

Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primate decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebeto în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină,
Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Soluție de albumină umană.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire: Se recomandă utilizarea imediată. Cu toate acestea, stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 24 ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportat și/sau a facilita utilizarea ambulatorie produsul nereconstituit trebuie păstrat la sau sub 25°C timp de cel mult patru săptămâni înainte de a fi utilizat.

Dacă produsul nu este reconstituit în această perioadă de patru săptămâni, acesta nu mai poate fi repus în frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

24 mg pulbere (corespunzător la 1 milion UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc butilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen)
și 1 ml apă pentru preparate injectabile în fiolă (sticlă tip I)
cu 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant.
Cutie cu 1 flacon.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Reconstituirea Viraferon, pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă, pentru administrarea parenterală: Viraferon se prezintă ca pulbere conținând 1 milion UI/ml pentru o singură administrare. Flacoanele se reconstituie cu 1 ml apă pentru preparate injectabile. Soluțiile reconstituite pentru administrare parenterală sunt izotonice.

În timpul reconstituirii trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru a preveni contaminarea microbiană (vezi prospectul).

Utilizând o seringă pentru injecție sterilă și un ac pentru injecție, injectați 1 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul de Viraferon. Se agită ușor pentru a facilita dizolvarea completă a pulberii. Doza necesară poate fi extrasă și injectată cu o seringă sterilă pentru injecție.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția reconstituită înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi "Cum să vă administrați singur Viraferon").

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 3 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține interferon alfa-2b produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 3 milioane UI.

După reconstituire, 1 ml conține interferon alfa-2b 3 milioane UI.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulberea este de culoare albă până la crem.

Solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala

progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durată optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon. Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greaf în transplantul de rinichi. Rejetul de greaf de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

La pacienții cărora li se administrează în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană trebuie luată în considerare vaccinarea adecvată (anti - hepatitică A și B).

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor apărute prin utilizarea medicamentelor derivate din sângele sau plasma umană includ selecția donatorilor, monitorizarea donărilor individuale și a plasmei colectate pentru anumiți markeri de infecție și includerea unor etape de producție eficiente în inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi și a altor patogeni.

Nu există raportări de transmiteri virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când se administrează Viraferon la un pacient, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o legătură între pacient și seria de fabricație a produsului.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine plasmatică, bilirubină plasmatică și creatinina plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantینici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantینici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatică scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este

necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficace. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficace pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină - reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică

	idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrîtă optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]

Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Acele evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

[§]Vezi punctul 4.4

Acele reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombocică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei și ureei plasmatice. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutatei (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Femei: amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale Bărbați: dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice	

Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b (6 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asocierie cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asocierie cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c μg/ săptămână) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

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

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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

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

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi

Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primate decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebeto în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină,
Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Soluție de albumină umană.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire: Se recomandă utilizarea imediată. Cu toate acestea, stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 24 ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportat și/sau a facilita utilizarea ambulatorie produsul nereconstituit trebuie păstrat la sau sub 25°C timp de cel mult patru săptămâni înainte de a fi utilizat. Dacă produsul nu este reconstituit în această perioadă de patru săptămâni, acesta nu mai poate fi repus în frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

24 mg pulbere (corespunzător la 3 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc butilic), sigiliu (aluminiiu) și capac (polipropilen)
și 1 ml apă pentru preparate injectabile în fiolă (sticlă tip I)
cu 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant.
Cutie cu 1 flacon

Sau

24 mg pulbere (corespunzător la 3 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc butilic), sigiliu (aluminiiu) și capac (polipropilen)
și 1 ml apă pentru preparate injectabile în fiolă (sticlă tip I)
Cutie cu 6 flacoane
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Reconstituirea Viraferon, pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă, pentru administrarea parenterală: Viraferon se prezintă ca pulbere conținând 3 milioane UI/ml pentru o singură administrare. Flacoanele se reconstituie cu 1 ml apă pentru preparate injectabile. Soluțiile reconstituite pentru administrare parenterală sunt izotonice.

În timpul reconstituirii trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru a preveni contaminarea microbiană (vezi prospectul).

Utilizând o seringă pentru injecție sterilă și un ac pentru injecție, injectați 1 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul de Viraferon. Se agită ușor pentru a facilita dizolvarea completă a pulberii. Doza necesară poate fi extrasă și injectată cu o seringă sterilă pentru injecție.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția reconstituită înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 5 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține interferon alfa-2b produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 5 milioane UI.

După reconstituire, 1 ml conține interferon alfa-2b 5 milioane UI.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulberea este de culoare albă până la crem.

Solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala

progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durată optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virusologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virusologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virusologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virusologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greaf în transplantul de rinichi. Rejetul de greaf de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatită cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

La pacienții cărora li se administrează în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană trebuie luată în considerare vaccinarea adecvată (anti - hepatitică A și B).

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor apărute prin utilizarea medicamentelor derivate din sângele sau plasma umană includ selecția donatorilor, monitorizarea donărilor individuale și a plasmei colectate pentru anumiți markeri de infecție și includerea unor etape de producție eficiente în inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi și a altor patogeni.

Nu există raportări de transmiteri virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când se administrează Viraferon la un pacient, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o legătură între pacient și seria de fabricație a produsului.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine plasmatică, bilirubină plasmatică și creatinina plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantiniici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantiniici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatică scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este

necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficace. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficace pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină - reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică

	idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrîtă optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]

Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Acele evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

[§]Vezi punctul 4.4

Acele reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombocică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei și ureei plasmatice. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutateii (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulceratii orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Femei: amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale Bărbați: dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice	

Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b (6 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, p< 0,01).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asocierie cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asocierie cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c μg/ săptămână) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

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

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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

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

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi

Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primate decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebeto în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină,
Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Soluție de albumină umană.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire: Se recomandă utilizarea imediată. Cu toate acestea, stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 24 ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportat și/sau a facilita utilizarea ambulatorie produsul nereconstituit trebuie păstrat la sau sub 25°C timp de cel mult patru săptămâni înainte de a fi utilizat. Dacă produsul nu este reconstituit în această perioadă de patru săptămâni, acesta nu mai poate fi repus în frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

24 mg pulbere (corespunzător la 5 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc butilic), sigiliu (aluminiiu) și capac (polipropilen)
și 1 ml apă pentru preparate injectabile în fiolă (sticlă tip I)
cu 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant.
Cutie cu 1 flacon

Sau

24 mg pulbere (corespunzător la 5 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc butilic), sigiliu (aluminiiu) și capac (polipropilen)
și 1 ml apă pentru preparate injectabile în fiolă (sticlă tip I)
Cutie cu 6 flacoane
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Reconstituirea Viraferon, pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă, pentru administrarea parenterală: Viraferon se prezintă ca pulbere conținând 5 milioane UI/ml pentru o singură administrare. Flacoanele se reconstituie cu 1 ml apă pentru preparate injectabile. Soluțiile reconstituite pentru administrare parenterală sunt izotonice.

În timpul reconstituirii trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru a preveni contaminarea microbiană (vezi prospectul).

Utilizând o seringă pentru injecție sterilă și un ac pentru injecție, injectați 1 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul de Viraferon. Se agită ușor pentru a facilita dizolvarea completă a pulberii. Doza necesară poate fi extrasă și injectată cu o seringă sterilă pentru injecție.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția reconstituită înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 10 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere conține interferon alfa-2b produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 10 milioane UI.

După reconstituire, 1 ml conține interferon alfa-2b 10 milioane UI.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulberea este de culoare albă până la crem.

Solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala

progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durată optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virusologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virusologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virusologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virusologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greaf în transplantul de rinichi. Rejetul de greaf de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatită cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

La pacienții cărora li se administrează în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană trebuie luată în considerare vaccinarea adecvată (anti - hepatitică A și B).

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor apărute prin utilizarea medicamentelor derivate din sângele sau plasma umană includ selecția donatorilor, monitorizarea donărilor individuale și a plasmei colectate pentru anumiți markeri de infecție și includerea unor etape de producție eficiente în inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi și a altor patogenei.

Nu există raportări de transmiteri virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când se administrează Viraferon la un pacient, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o legătură între pacient și seria de fabricație a produsului.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferon alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine plasmatică, bilirubină plasmatică și creatinina plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantiniici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantiniici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitent cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatică scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este

necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficace. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficace pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină - reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată. Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică

Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]
Tulburări gastro-intestinale	

Foarte frecvente:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie
Frecvente:	Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi
Foarte rare:	Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale
Cu frecvență necunoscută:	Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Hepatomegalie
Foarte rare:	Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente
Frecvente:	Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate
Foarte rare:	Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice
Frecvente:	Artrită
Foarte rare:	Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente
Foarte rare:	Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	
Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție
Frecvente:	Durere la locul injectării
Foarte rare:	Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceste evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

[§]Vezi punctul 4.4

Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei și ureei plasmatice. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutatei (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Femei: amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale Bărbați: dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice	

Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b (6 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, p< 0,01).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asocierie cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asocierie cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c μg/ săptămână) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

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

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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

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

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi

Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primate decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebeto în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină,
Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Soluție de albumină umană.

Solvent: apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire: Se recomandă utilizarea imediată. Cu toate acestea, stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 24 ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportat și/sau a facilita utilizarea ambulatorie produsul nereconstituit trebuie păstrat la sau sub 25°C timp de cel mult patru săptămâni înainte de a fi utilizat.

Dacă produsul nu este reconstituit în această perioadă de patru săptămâni, acesta nu mai poate fi repus în frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

24 mg pulbere (corespunzător la 10 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc butilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen)
și 1 ml apă pentru preparate injectabile în fiolă (sticlă tip I)
cu 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant.
Cutie cu 1 și 10 flacoane

Sau

24 mg pulbere (corespunzător la 10 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc butilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen)
și 1 ml apă pentru preparate injectabile în fiolă (sticlă tip I)
Cutie cu 6 flacoane
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Reconstituirea Viraferon, pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă, pentru administrarea parenterală: Viraferon se prezintă ca pulbere conținând 10 milioane UI/ml pentru o singură administrare. Flacoanele se reconstituie cu 1 ml apă pentru preparate injectabile. Soluțiile reconstituite pentru administrare parenterală sunt izotonice.

În timpul reconstituirii trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru a preveni contaminarea microbiană (vezi prospectul).

Utilizând o seringă pentru injecție sterilă și un ac pentru injecție, injectați 1 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul de Viraferon. Se agită ușor pentru a facilita dizolvarea completă a pulberii. Doza necesară poate fi extrasă și injectată cu o seringă sterilă pentru injecție.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția reconstituită înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi "Cum să vă administrați singur Viraferon").

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/006

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu Viraferon soluție injectabilă, flacon cu doză unică, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 3 milioane UI în 0,5 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durata optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi

supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatită cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

La pacienții cărora li se administrează în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană trebuie luată în considerare vaccinarea adecvată (anti - hepatitică A și B).

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor apărute prin utilizarea medicamentelor derivate din sângele sau plasma umană includ selecția donatorilor, monitorizarea donărilor individuale și a plasmei colectate pentru anumiți markeri de infecție și includerea unor etape de producție eficiente în inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi și a altor patogene.

Nu există raportări de transmiteri virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procese tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când se administrează Viraferon la un pacient, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o legătură între pacient și seria de fabricație a produsului.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipertiroidiene, fie hipotiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon

poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie. Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferon alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

Tulburări dentare și periodontale: Tulburările dentare și periodontale care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale în

cazul administrării pe termen lung a tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Pacienții trebuie să se spele pe dinți de două ori pe zi și să facă examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă această reacție apare, pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească bine gura după episod.

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine plasmatică, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantinici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantini, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

Administrarea Viraferon împreună cu alți agenți chimioterapici (de exemplu, Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate să determine un risc crescut de toxicitate (în severitate și durată) (vezi pct. 4.4.).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatică scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este

necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficace. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficace pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină - reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§]	

Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertirodism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită,

Frecvente:	dispepsie
Foarte rare:	Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi
Cu frecvență necunoscută:	Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale
Tulburări hepatobiliare	Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Frecvente:	Hepatomegalie
Foarte rare:	Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente
Frecvente:	Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate
Foarte rare:	Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice
Frecvente:	Artrită
Foarte rare:	Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente
Foarte rare:	Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Inflație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție
Frecvente:	Durere la locul injectării
Foarte rare:	Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Acele evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

[§]Vezi punctul 4.4

Acele reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ:

scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei și ureei plasmatice. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutateii (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatic Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§]	

Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos^s Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați</u> : dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră ^s , simptome asemănătoare gripei ^s , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta

	respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b (6 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/198-580

Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asociere cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c μg/ săptămână) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800- 1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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

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

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*

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

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne

importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100×10^6 UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebeto în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Edetat disodic,
Clorură de sodiu,
M-crezol,
Polisorbat 80,
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, acesta nu mai poate fi repus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml soluție (corespunzător la 3 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutitic), sigiliu (aluminu) și capac (polipropilen).

Cutie cu 1 flacon
Sau

0,5 ml soluție (corespunzător la 3 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen).
cu 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant.
Cutie cu 1, 6 sau 12 flacoane.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Viraferon soluție injectabilă sau perfuzabilă, poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu Viraferon soluție injectabilă, flacon cu doză unică, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 5 milioane UI în 0,5 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratatamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratatamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durata optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideatie suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideatie suicidală și tentativă de suicid. Ideatia suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferon alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideatie suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi

supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la

nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie. Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliti, enzime hepatice, proteine plasmatică, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul

creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantینici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantینici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatice scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la aceștia atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficient. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficient pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP pentru ribavirină-reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie ^s
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar^s Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie ^s
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism ^s , hipertiroidism ^s Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie ^s , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice^s Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori

Cu frecvență necunoscută:	îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversitatea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrîtă optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale	

Țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei §, astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceleste evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

§Vezi punctul 4.4

Aceleste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei și ureei plasmatice. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutateii (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice

(de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente: Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree,

	strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați</u> : dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 µg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asociere cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c µg/săptămână) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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.

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric

(< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebetol în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Edetat disodic,
Clorură de sodiu,
M-crezol,
Polisorbat 80,
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, acesta nu mai poate fi repus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml soluție (corespunzător la 5 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutlic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen).
Cutie cu 1 flacon

Sau

0,5 ml soluție (corespunzător la 5 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutlic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen).
cu 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant.
Cutie cu 1, 6 sau 12 flacoane.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Viraferon soluție injectabilă sau perfuzabilă, poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă pentru injecție sterilă.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de Viraferon înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 10 milioane UI/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu Viraferon soluție injectabilă, flacon cu doză unică, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 10 milioane UI în 1 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratatamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratatamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durata optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virusologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virusologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virusologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virusologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideatie suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideatie suicidală și tentativă de suicid. Ideatia suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferonul alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideatie suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi

supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la

nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie. Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliti, enzime hepatice, proteine plasmatice, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul

creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantinici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantini, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatice scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la aceștia atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficient. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficient pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină - reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori

Cu frecvență necunoscută:	îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversitatea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrîtă optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale	

Țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei §, astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceleste evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

§Vezi punctul 4.4

Aceleste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei și ureei plasmatice. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutateii (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice

(de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente: Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Tulburări psihice [§] Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos [§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree,

	strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulceratii orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați</u> : dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăritți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 µg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asociere cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c µg/săptămână) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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.

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric

(< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru RebetoL în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Edetat disodic,
Clorură de sodiu,
M-crezol,
Polisorbat 80,
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, acesta nu mai poate fi repus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție (corespunzător la 10 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutlic), sigiliu (aluminu) și capac (polipropilen).
Cutie cu 1 flacon

Sau

1 ml soluție (corespunzător la 10 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutlic), sigiliu (aluminu) și capac (polipropilen).
cu 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant.
Cutie cu 1, 6 sau 12 flacoane.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Viraferon soluție injectabilă sau perfuzabilă, poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de Viraferon înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).
pungă de PVC sau flacon din sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează în interval de 20 minute.

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu Viraferon soluție injectabilă, flacon multidoză, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 18 milioane UI în 3 ml soluție.

Un ml soluție conține interferon alfa-2b 6 milioane UI.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durata optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat

corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon. Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li

se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatită cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții

tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliti, enzime hepatice, proteine plasmatică, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul

creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantiniici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantiniici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatice scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficient. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficient pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină - reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideea suicidă Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]

Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice

Frecvente:	Artrită
Foarte rare:	Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente
Foarte rare:	Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei §, astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție
Frecvente:	Durere la locul injectării
Foarte rare:	Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Acele evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

§Vezi punctul 4.4

Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei și ureei plasmatice. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutateii (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și

adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideatie suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale	

Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulceratii orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale mictiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o

greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit $\geq 80\%$ din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat $< 80\%$ din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/198-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 µg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asociere cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c µg/săptămână) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

¹Carrat 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.

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât

după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebetol în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Edetat disodic,
Clorură de sodiu,
M-crezol,
Polisorbat 80,
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a flaconului: Stabilitate fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 28 zile la 2°C – 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maxim 28 zile la 2°C – 8°C. Utilizarea în alte condiții de timp și păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, acesta nu mai poate fi repus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml soluție (corespunzător la 18 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutlic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen).

Cutie cu 1, 2 sau 12 flacoane

Sau

3 ml soluție (corespunzător la 18 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutlic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen)

cu 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectanți.

Cutie cu 1 flacon

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Viraferon soluție injectabilă sau perfuzabilă, poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de Viraferon înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu Viraferon soluție injectabilă, flacon multidoză, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 25 milioane UI în 2,5 ml soluție.

Un ml soluție conține interferon alfa-2b 10 milioane UI.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durata optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

Viraferon poate fi administrat utilizând seringi din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferonul alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi

supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la

nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie. Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliti, enzime hepatice, proteine plasmatică, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul

creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantiniici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantiniici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatice scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la aceștia atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficient. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficient pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină - reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie ^s
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar^s Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie ^s
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism ^s , hipertiroidism ^s Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie ^s , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice^s Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații

Cu frecvență necunoscută:	Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversitatea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștiinței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrîtă optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	

Foarte frecvente:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice
Frecvente:	Artrită
Foarte rare:	Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente
Foarte rare:	Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei §, astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție
Frecvente:	Durere la locul injectării
Foarte rare:	Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceleste evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

§Vezi punctul 4.4

Aceleste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale nivelului hemoglobinei și ale numărului de trombocite; creșteri ale fosfatazei alcaline, LDH și ale nivelelor creatininei și ureei plasmatice. Creșterea nivelelor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp virală.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutateii (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul

de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideatie suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut

Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și

ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, p< 0,01).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 µg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asociere cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c µg/săptămână) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

¹Carrat 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.

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât

după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebetol în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Edetat disodic,
Clorură de sodiu,
M-crezol,
Polisorbat 80,
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a flaconului: Stabilitate fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 28 zile la 2°C – 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maxim 28 zile la 2°C – 8°C. Utilizarea în alte condiții de timp și păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, acesta nu mai poate fi repus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2,5 ml soluție (corespunzător la 25 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen).

Cutie cu 1, 2 sau 12 flacoane

Sau

2,5 ml soluție (corespunzător la 25 milioane UI) în flacon (sticlă tip I), cu un dop (cauciuc halobutilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilen)

cu 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectanți.

Cutie cu 1 flacon

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Viraferon soluție injectabilă sau perfuzabilă, poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de Viraferon înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 18 milioane UI soluție injectabilă, pen multidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un cartuș conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 18 milioane UI în 1,2 ml.

Un ml conține interferon alfa-2b 15 milioane UI.

Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 18 milioane UI în doze pornind de la 1,5 la 6 milioane UI. Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 1,5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratatamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratatamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Formele de prezentare multidoză trebuie utilizate de către pacienți, individual.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineata și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durata optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virusologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virusologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virusologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virusologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greaf în transplantul de rinichi. Rejetul de greaf de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatită cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului.

Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine plasmatice, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în

timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantینici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantینici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatice scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficient. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficient pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP pentru ribavirină-reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată. Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate

Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversitatea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate

Foarte rare:	Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei §, astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Acele evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

§Vezi punctul 4.4

Acele reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale nivelului hemoglobinei și ale numărului de trombocite; creșteri ale fosfatazei alcaline, LDH și ale nivelelor creatininei și ureei plasmatice. Creșterea nivelelor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp virală.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutății (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi

pct. 4.4). În plus, ideea suicidală sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideea suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulceratii orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de *E.coli* care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriti timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/198-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

- I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)
 I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 µg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asociere cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 µg/săptămână) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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

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

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric

(< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru RebetoL în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Edetat disodic,
Clorură de sodiu,
M-crezol,
Polisorbat 80,
Apă pentru preparate injectabile q.s.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

15 luni

Stabilitate fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 27 zile la 2° C - 8° C.
Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maxim 27 zile la 2° C – 8° C. Utilizarea în alte condiții de timp și păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,2 ml soluție (corespunzător la 18 milioane UI) în pen alcătuit dintr-un cartuș (sticlă tip I) închis la unul din capete cu un capac (aluminiiu) care conține un manșon (cauciuc bromobutilic) și la celălalt capăt de un piston (cauciuc bromobutilic)
cu 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
Cutie cu 1, 2 sau 8 flacoane
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 18 milioane UI în doze pornind de la 1,5 la 6 milioane UI. Pen-ul va elibera 12 doze a 1,5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Viraferon, soluție injectabilă, pen multidoză, se injectează subcutanat după atașarea unui ac pentru injecție și fixarea dozei prescrise.

Scoateți pen-ul de la frigider cu aproximativ 30 minute înaintea administrării dozei, pentru a permite soluției injectabile să ajungă la temperatura camerei (până la 25°C).

Instrucțiuni detaliate pentru utilizarea produsului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

Fiecare pen este destinat utilizării în decursul unei perioade de maxim 4 săptămâni, după care trebuie aruncat. Trebuie utilizat un ac nou pentru fiecare doză administrată. După fiecare utilizare, acul trebuie aruncat în condiții de siguranță, iar pen-ul trebuie reintrodus în frigider imediat. În această perioadă de patru săptămâni, este permisă păstrarea la o temperatură de 25 C timp de maxim 48 ore (două zile), reprezentând durata întârzierilor accidentale la repunerea pen-ului la frigider.

În cutie există un număr suficient de ace și tamponane pentru utilizarea pen-ului Viraferon la administrarea celor mai mici doze măsurabile. Informați pacientul în legătură cu faptul că toate acele și tamponanele suplimentare care rămân nefolosite după extragerea ultimei doze din pen trebuie îndepărtate în mod corespunzător și în condiții de siguranță.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă de Viraferon înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 30 milioane UI soluție injectabilă, pen multidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un cartuș conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 30 milioane UI în 1,2 ml.

Un ml conține interferon alfa-2b 25 milioane UI.

Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 30 milioane UI în doze pornind de la 2,5 la 10 milioane UI. Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 2,5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratatamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratatamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Formele de prezentare multidoză trebuie utilizate de către pacienți, individual.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineata și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durata optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virusologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virusologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virusologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virusologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului. Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie. Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliti, enzime hepatice, proteine plasmatice, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantinici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantini, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatice scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficient. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficient pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP pentru ribavirină-reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată. Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§]	

Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător[§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversitatea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă[§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene[§], retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană[§], nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată[§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială[§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare[§], pneumonie[§]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS[§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat)[§], erupție cutanată

Foarte rare:	maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei §, astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceste evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

§Vezi punctul 4.4

Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale nivelului hemoglobinei și ale numărului de trombocite; creșteri ale fosfatazei alcaline, LDH și ale nivelelor creatininei și ureei plasmatice. Creșterea nivelelor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp virală.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrice referitor la inhibarea

creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutateii (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi pct. 4.4). În plus, ideea suicidă sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideea suicidă, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare	

Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulceratii orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a

putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %

Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 µg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asociere cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 µg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c µg/săptămână) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 µg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 µg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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

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

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau

în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a

fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și

180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru RebetoL în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Edetat disodic,
Clorură de sodiu,
M-crezol,
Polisorbat 80,
Apă pentru preparate injectabile q.s.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

15 luni

Stabilitate fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 27 zile la 2°C - 8°C.
Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maxim 27 zile la 2°C - 8°C. Utilizarea în alte condiții de timp și păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,2 ml soluție (corespunzător la 30 milioane UI) în pen alcătuit dintr-un cartuș (sticlă tip I) închis la unul din capete cu un capac (aluminiu) care conține un manșon (cauciuc bromobutilic) și la celălalt capăt de un piston (cauciuc bromobutilic)
cu 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
Cutie cu 1, 2 sau 8 flacoane
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 30 milioane UI în doze pornind de la 2,5 la 10 milioane UI. Pen-ul va elibera 12 doze a 2,5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Viraferon, soluție injectabilă, pen multidoză, se injectează subcutanat după atașarea unui ac pentru injecție și fixarea dozei prescrise.

Scoateți pen-ul de la frigider cu aproximativ 30 minute înainte administrării dozei, pentru a permite soluției injectabile să ajungă la temperatura camerei (până la 25°C).

Instrucțiuni detaliate pentru utilizarea produsului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

Fiecare pen este destinat utilizării în decursul unei perioade de maxim 4 săptămâni, după care trebuie aruncat. Trebuie utilizat un ac nou pentru fiecare doză administrată. După fiecare utilizare, acul trebuie aruncat în condiții de siguranță, iar pen-ul trebuie reintrodus în frigider imediat. În această perioadă de patru săptămâni, este permisă păstrarea la o temperatură de 25°C timp de maxim 48 ore (două zile), reprezentând durata întârzierilor accidentale la repunerea pen-ului la frigider.

În cutie există un număr suficient de ace și tamponi pentru utilizarea pen-ului Viraferon la administrarea celor mai mici doze măsurabile. Informați pacientul în legătură cu faptul că toate acele și tamponii suplimentare care rămân nefolosite după extragerea ultimei doze din pen trebuie îndepărtate în mod corespunzător și în condiții de siguranță.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă de Viraferon înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 60 milioane UI soluție injectabilă, pen multidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un cartuș conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E.coli* prin tehnologia ADN recombinant 60 milioane UI în 1,2 ml.

Un ml conține interferon alfa-2b 50 milioane UI.

Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 60 milioane UI în doze pornind de la 5 la 20 milioane UI. Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B: Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B (prezența ADN-VHB și a AgHBe), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedită histologic.

Hepatită cronică C:

Adulți:

Viraferon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-VHC seric sau anticorpi anti-VHC (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a Viraferon este în asociere cu ribavirina.

Copii și adolescenți:

Viraferon este indicat, în asociere cu ribavirina în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și peste cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC seric pozitiv. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte, luând în considerare orice dovadă de progresie a bolii cum ar fi inflamația hepatică și fibroza la fel ca și factorii prognostici de răspuns, genotipul VHC și încărcătura virală. Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat față de profilul de siguranță observat la subiecții pediatrici în studiile clinice (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Formele de prezentare multidoză trebuie utilizate de către pacienți, individual.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie să se selecteze forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu Viraferon pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B: Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50 % în cazul în care se semnalează apariția unor tulburări hematologice (celule sanguine albe $< 1500/\text{mm}^3$, granulocite $< 1000/\text{mm}^3$, trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe ($< 1200/\text{mm}^3$), a neutropeniei severe ($< 750/\text{mm}^3$) sau a trombocitopeniei severe ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C: Viraferon se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, atât în monoterapie, cât și în asociere cu ribavirina.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Se administrează subcutanat interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineata și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală).

Pacienți cu recădere (adulți):

Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior:

Adulți: Eficacitatea Viraferon este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirina. Viraferon trebuie administrat în monoterapie, în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

Viraferon în asociere cu ribavirina:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virusologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virusologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

Viraferon administrat în monoterapie:

Durata optimă a monoterapiei cu Viraferon nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Viraferon administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Viraferon în asociere cu ribavirina s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virusologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virusologic susținut (valoare predictivă negativă 96 %). Răspunsul virusologic este definit ca absența ARN-VHC detectabil în săptămâna 12. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt.

Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Răspunsurile virusologice după 1 an de tratament și 6 luni de urmărire au fost 36 % pentru genotipul 1 și 81 % pentru genotipul 2/3/4.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe pre-existente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau afectare funcțională a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea recentă a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană pre-existentă, dacă aceasta nu poate fi controlată prin tratament convențional.

Copii și adolescenți:

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină: Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care interferon alfa-2b se administrează în asociere cu ribavirina la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru toți pacienții:

Afecțiuni psihice și ale sistemului nervos central (SNC): În cursul tratamentului cu Viraferon și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidală și tentativă de suicid. Ideeația suicidală sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) în timpul tratamentului cu asociația Viraferon și ribavirină și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), stare de confuzie sau alterare a statusului mental au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele persistă sau se agravează sau se semnalează ideeație suicidală, se întrerupe administrarea Viraferon, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un tratament adecvat al bolii psihice. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu Viraferon. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat o terapie medicală adecvată. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse moderate-severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu Viraferon. Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul se întrerupe dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu Viraferon sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

La pacienții tratați cu Viraferon, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât unii dintre pacienți prezintă hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul asemănător gripei, semnalat în mod curent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Viraferon se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

La pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei tratați cu Viraferon, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia, ocazional letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există date privind afectarea funcționării plămânilor, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par să se asocieze rezolvării evenimentelor adverse pulmonare.

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exsudate moi vătuite și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu Viraferon trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu Viraferon se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot asocia retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele pre-existente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Viraferon.

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt, în general reversibile, la unii pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de Viraferon s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu Viraferon trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții cu tulburări cardiace în antecedente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer trebuie să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu Viraferon. Nu există date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Având în vedere datele privind exacerbarea psoriazisului preexistent și a sarcoidozei, Viraferon se va administra la pacienți cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa se asociază cu o rată crescută a rejetului de greaf în transplantul de rinichi. Rejetul de greaf de ficat a fost, de asemenea, raportat.

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția auto-anticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriti cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon (vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatită cronică C, Monoterapie (afectare tiroidiană) și pct. 4.8).

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

Tratamentul cu Viraferon trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare, ceea ce poate indica o decompensare hepatică.

Hepatită cronică C:

Terapia asociată cu ribavirina: A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi început și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie urmărite recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie: Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu Viraferon au dezvoltat anomalii tiroidiene, fie hipotiroidiene, fie hipertiroidiene. În studiile clinice utilizând tratament cu Viraferon, 2,8 % dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care Viraferon poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu Viraferon pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu Viraferon, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu Viraferon nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărută în timpul tratamentului (vezi și Copii și adolescenți, Monitorizarea tiroidiană).

Monitorizare suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Monitorizare tiroidiană: Aproximativ 12 % din copiii tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină prezintă creșteri ale TSH. Alți 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normalului.

Înainte de inițierea tratamentului cu Viraferon, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu Viraferon poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic corespunzător. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Creșterea și dezvoltarea: Pe parcursul a 1 an de tratament, s-a observat o scădere a ratei de creștere în înălțime (scăderea procentuală medie de 9 %) și o diminuare a creșterii în greutate (scădere procentuală medie de 13 %). În cele 6 luni de urmărire după tratament s-a observat o tendință de normalizare a acestor parametri. Cu toate acestea, pe baza datelor interimare ale unui studiu de urmărire pe termen lung, 12 (14 %) din 84 copii au avut o reducere > 15 % a ratei de creștere în înălțime, dintre care 5 (6 %) copii au avut o scădere cu > 30 % a ratei de creștere chiar la peste 1 an de la încheierea tratamentului. Nu există date asupra efectelor pe termen lung asupra creșterii, dezvoltării și maturizării sexuale. În plus, rezultatele preclinice privind toxicitatea juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a creșterii globale la puii nou-născuți de șobolan cărora li s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3). De aceea, înainte de inițierea tratamentului, la copiii mici trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării asocierii interferon alfa-2b și ribavirină. Medicii sunt sfătuiți să monitorizeze creșterea copiilor la care se administrează ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b.

Infecție concomitentă VHC/HIV: Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează tratament antiretroviral înalt activ (HAART) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de Viraferon și ribavirină la tratamentul HAART (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu asociația terapeutică Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV, și au ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează HAART pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociație cu ribavirina poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Chimioterapie concomitentă:

Administrarea de Viraferon în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (în severitate și durată), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, datorită administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Datorită riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de Viraferon și ale dozelor de agenți chimioterapici administrați concomitent (vezi pct. 4.5). Când Viraferon este utilizat în asociere cu hidroxiuree, frecvența și severitatea vasculitei cutanate poate crește.

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

Teste de laborator:

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine plasmatice, bilirubină plasmatică și creatinină plasmatică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu Viraferon.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în

timpul tratamentului cu Viraferon, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu Viraferon poate fi continuat, dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. Testele funcționale hepatice care trebuie efectuate în timpul creșterii bruște a ALT sunt: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina, care trebuie monitorizate o dată la două săptămâni.

Efecte asupra fertilității: Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu atenție concomitent cu Viraferon.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre Viraferon și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea Viraferon în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantiniici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantiniici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, s-au observat rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat Viraferon. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2b a medicamentului chinezesc conținând planta medicinală denumită shosaikoto (vezi pct. 4.4).

(Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina la pacienții cu hepatită cronică C).

4.6 Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Viraferon trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați în perioada fertilă. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatice scăzute de estradiol și progesteron.

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Viraferon se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Datorită potențialului de apariție al reacțiilor adverse ale Viraferon la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

Tratamentul asociat cu ribavirina: Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Tratamentul cu ribavirină este contraindicat în timpul sarcinii. Este necesară grijă extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin pentru a evita sarcina la acestea atunci când se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, atât femeile cu potențial fertil cât și partenerii lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficient. Pacienții de sex masculin și partenerii lor trebuie să utilizeze un contraceptiv eficient pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

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

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

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP pentru ribavirină-reacții adverse, în cazul în care Viraferon urmează să se administreze în asociere cu ribavirina, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI Viraferon, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată. Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); necunoscute. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a Intron A în monoterapie sau în asociere cu cu ribavirina

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Pneumonie [§]
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombocică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută inclusiv urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate

Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidală Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, inclusiv halucinații Status mental schimbător [§]
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea conștienței, encefalopatie, neuropatie, polineuropatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare:	Vedere înțepoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (inclusiv edem papilar), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, imagine punctată [§]
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonie [§]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări periodontale NOS, tulburări dentare NOS [§]
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (inclusiv deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, prurit*, tegumente uscate*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate

Foarte rare:	Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul administrării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră*, simptome asemănătoare gripei §, astenie, iritabilitate, durere toracică, indispoziție Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Acele evenimente au fost frecvente doar cu Viraferon în monoterapie

§Vezi punctul 4.4

Acele reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu Viraferon.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV pre-existentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, inclusiv mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Anomaliile evidențiate de testele de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale nivelului hemoglobinei și ale numărului de trombocite; creșteri ale fosfatazei alcaline, LDH și ale nivelurilor creatininei și ureei plasmatice. Creșterea nivelurilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp virală.

Pentru siguranța privind agenții transmisibili vezi pct. 4.4

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți – Hepatită cronică C

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 – 16 ani, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația pediatrică a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea creșterii în înălțime (scădere procentuală medie a vitezei de creștere de 9 %) și a greutății (scădere procentuală medie de 13 %) au fost observate pe durata tratamentului (vezi

pct. 4.4). În plus, ideea suicidală sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % comparativ cu 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți Foarte frecvente ($\geq 1/10$) – Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideea suicidală, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Boală Raynaud, hiperemie facială, paloare

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulceratii orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților
Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare pielii, prurit, piele uscată, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome asemănătoare gripei [§] , indispoziție, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi punctul 4.4

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, citokine și imunomodulatoare, interferoni, interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

Viraferon este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19.300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de *E.coli* care găzduiește un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea Viraferon este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant, corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional al interferonului leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutate moleculară de aproximativ 15.000 - 21.000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. Viraferon a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, nu și pentru cei murini, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ producerea anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare animale și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B:

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C:

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirina, rata de răspuns susținut atins este de 47 %. Eficacitatea superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61 % obținut într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Adulți: Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost investigat în patru studii clinice randomizate de Fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea Viraferon utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virusologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includere în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un ARN-VHC pozitiv prin tehnica polimerazei în lanț (PCR) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirma diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valorile anormale ale ALT plasmatice.

Viraferon s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriti timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virusologic susținut. Ratele de răspuns virusologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu Viraferon, în monoterapie sau în asociere cu ribavirina (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a Viraferon cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea Viraferon, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea Viraferon + ribavirină, în comparație cu Viraferon administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice Viraferon + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală înaltă) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat Viraferon în asociere cu ribavirina și care au primit ≥ 80 % din tratament au prezentat un răspuns susținut mai înalt la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat < 80 % din tratament (56 % comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3. Ratele de răspuns virusologic susținut la administrarea Viraferon + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/198-580
Toate genotipurile	16 %	41 %	47 %
Genotip 1	9 %	29 %	33 %
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25 %	33 %	45 %
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	31 %	65 %	79 %

- I Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)
 I/R Viraferon (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat Intron-A plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate) sau Intron-A (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipuri 2 sau 3 și încărcare virală < 800.000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu Intron-A în asociere cu ribavirină versus interferon pegilat alfa-2b în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon pegilat alfa-2b (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon pegilat alfa-2b (100 sau 150 ^c μg/săptămână) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TPS) + ribavirină (800-1.200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milioane unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutatea <75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 100 μg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥75 kg s-a administrat interferon pegilat alfa-2b în doză de 150 μg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60kg, 1.000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1.200 mg la pacienții > 75kg.

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

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

Pacienți cu recăderi: Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care s-a administrat Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la Viraferon a crescut de 10 ori eficacitatea Viraferon administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6 % comparativ cu 4,7 %). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric

(< 100 copii/ml, prin PCR), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu cu un număr mare de pacienți, 1071 dintre aceștia au fost înrolați, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virusologic susținut și pentru a determina impactul persistenței negativării virale asupra rezultatelor tratamentului. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 dintre aceștia care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru persistența răspunsului susținut pe o perioadă de 5 ani este de 97 % pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95 % [95 %, 99 %].

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroza (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice la pacienții pediatrici cu hepatită cronică C:

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 – 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și nivele ARN-VHC detectabile (evaluat prin laboratorul central utilizând un test de cercetare RT PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat Viraferon 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. Ratele de răspuns virusologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Răspuns virusologic la pacienții pediatrici netratați anterior	
	Viraferon 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Număr (%) de pacienți

1. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RT-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Viraferon s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI subcutanat, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate > 100 %.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la injecție. Timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Copii și adolescenți: Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru Viraferon injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**. Farmacocinetica Viraferon și ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii și adolescenți.

Tabelul 6. Parametri medii farmacocinetici multi-doză (% CV) pentru Viraferon și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	Viraferon 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru Viraferon

Testele factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser de la pacienți cărora li s-a administrat Viraferon, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții cu cancer, tratați sistemic, este de 2,9 %, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2 %. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii de șobolan tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului (vezi pct. 4.4 și RCP pentru Rebetol în cazul în care Viraferon se administrează în asociere cu ribavirina).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru,
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat,
Edetat disodic,
Clorură de sodiu,
M-crezol,
Polisorbat 80,
Apă pentru preparate injectabile q.s.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

15 luni

Stabilitate fizico-chimică pentru soluția în uz s-a demonstrat pentru 27 zile la 2°C - 8°C.
Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maxim 27 zile la 2°C – 8°C. Utilizarea în alte condiții de timp și păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,2 ml soluție (corespunzător la 60 milioane UI) în pen alcătuit dintr-un cartuș (sticlă tip I) închis la unul din capete cu un capac (aluminu) care conține un manșon (cauciuc bromobutilic) și la celălalt capăt de un piston (cauciuc bromobutilic)
cu 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
Cutie cu 1, 2 sau 8 flacoane
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 60 milioane UI în doze pornind de la 5 la 20 milioane UI. Pen-ul va elibera 12 doze a 5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

Viraferon, soluție injectabilă, pen multidoză, se injectează subcutanat după atașarea unui ac pentru injecție și fixarea dozei prescrise.

Scoateți pen-ul de la frigider cu aproximativ 30 minute înaintea administrării dozei, pentru a permite soluției injectabile să ajungă la temperatura camerei (până la 25°C).

Instrucțiuni detaliate pentru utilizarea produsului sunt furnizate în prospect (vezi “Cum să vă administrați singur Viraferon”).

Fiecare pen este destinat utilizării în decursul unei perioade de maxim 4 săptămâni, după care trebuie aruncat. Trebuie utilizat un ac nou pentru fiecare doză administrată. După fiecare utilizare, acul trebuie aruncat în condiții de siguranță, iar pen-ul trebuie reintrodus în frigider imediat. În această perioadă de patru săptămâni, este permisă păstrarea la o temperatură de 25°C timp de maxim 48 ore (două zile), reprezentând durata întârzierilor accidentale la repunerea pen-ului la frigider.

În cutie există un număr suficient de ace și tamponane pentru utilizarea pen-ului Viraferon la administrarea celor mai mici doze măsurabile. Informați pacientul în legătură cu faptul că toate acele și tamponanele suplimentare care rămân nefolosite după extragerea ultimei doze din pen trebuie îndepărtate în mod corespunzător și în condiții de siguranță.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă de Viraferon înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Mai 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

**A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Irlanda

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Ambalaj secundar****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viraferon 1 milion UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține interferon alfa-2b 1 milion UI și eliberează, după reconstituire conform recomandării, interferon alfa-2b 1 milion UI pe ml .

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: glicină, fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, și soluție de albumină umană
O fiolă cusolvent conține 1 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 milion UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

După extragerea dozei, orice rest de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 1 MUI pulbere

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 1 milion UI/ml pulbere pentru soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 milion UI/ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 3 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține interferon alfa-2b 3 milioane UI și eliberează, după reconstituire conform recomandării, interferon alfa-2b 3 milioane UI pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: glicină, fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, și soluție de albumină umană
O fiolă cu solvent conține 1 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

3 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

După extragerea dozei, orice rest de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/99/128/002 1 flacon cu pulbere

EU/1/99/128/003 6 flacoane cu pulbere

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Viraferon 3 MUI pulbere

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 3 milioane UI/ml pulbere pentru soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 milioane UI/ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Ambalaj secundar****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viraferon 5 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține interferon alfa-2b 5 milioane UI și eliberează, după reconstituire conform recomandării, interferon alfa-2b 5 milioane UI pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: glicină, fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, și soluție de albumină umană
O fiolă cu solvent conține 1 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
6 flacoane cu pulbere și 6 fiole cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

După extragerea dozei, orice rest de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/99/128/004 1 flacon cu pulbere

EU/1/99/128/005 6 flacoane cu pulbere

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Viraferon 5 MUI pulbere

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 5 milioane UI/ml pulbere pentru soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 milioane UI/ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Ambalaj secundar****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viraferon 10 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține interferon alfa-2b 10 milioane UI și eliberează, după reconstituire
conform recomandării, interferon alfa-2b 10 milioane UI pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: glicină, fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, și soluție de
albumină umană
O fiolă cu solvent conține 1 ml apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
1 flacon cu pulbere, 1 fiolă cu solvent, 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon
dezinfectant
6 flacoane cu pulbere și 6 fiole cu solvent
10 flacoane cu pulbere, 10 fiole cu solvent, 10 seringi pentru injecție, 20 ace pentru injecție și
10 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

După extragerea dozei, orice rest de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/006 1 flacon cu pulbere

EU/1/99/128/007 6 flacoane cu pulbere

EU/1/99/128/008 10 flacoane cu pulbere

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Viraferon 10 MUI pulbere

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 10 milioane UI/ml pulbere pentru soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 milioane UI/ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului, fiola cu solvent

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

Solvent pentru Viraferon.
Apă pentru preparate injectabile.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1ml

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Ambalaj secundar****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viraferon 3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 3 milioane UI în 0,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă
1 flacon cu doză unică
1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

După extragerea dozei, orice rest de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/009 1 flacon cu doză unică

EU/1/99/128/010 1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant

EU/1/99/128/011 6 flacoane cu doză unică

EU/1/99/127/012 12 flacoane cu doză unică

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 3 MUI soluție

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 milioane UI/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 5 milioane UI în 0,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
1 flacon cu doză unică
1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

După extragerea dozei, orice rest de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/013 1 flacon cu doză unică

EU/1/99/128/014 1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant

EU/1/99/128/015 6 flacoane cu doză unică

EU/1/99/128/016 12 flacoane cu doză unică

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 5 MUI soluție

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 milioane UI/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 10 milioane UI/ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 10 milioane UI în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 milioane UI/ml soluție injectabilă
1 flacon cu doză unică
1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

După extragerea dozei, orice rest de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/017 1 flacon cu doză unică

EU/1/99/128/018 1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant

EU/1/99/128/019 6 flacoane cu doză unică

EU/1/99/128/020 12 flacoane cu doză unică

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 10 MUI soluție

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 10 milioane UI/ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 milioane UI/ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 18 milioane UI în 3 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă
1 flacon multidoză
1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
2 flacoane multidoză
12 flacoane multidoză

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/021 1 flacon multidoză

EU/1/99/128/022 1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

EU/1/99/128/023 2 flacoane multidoză

EU/1/99/128/024 12 flacoane multidoză

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 18 MUI soluție

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

18 milioane UI/3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 25 milioane UI în 2,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă

1 flacon multidoză

1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

2 flacoane multidoză

12 flacoane multidoză

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/025 1 flacon multidoză

EU/1/99/128/026 1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

EU/1/99/128/027 2 flacoane multidoză

EU/1/99/128/028 12 flacoane multidoză

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 25 MUI soluție

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

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

Viraferon 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă
interferon alfa-2b
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

25 milioane UI/2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 18 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen conține interferon alfa-2b 18 milioane UI în 1,2 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

18 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
1 pen, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
2 pen-uri, 24 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
8 pen-uri, 96 ace pentru injecție și 96 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/029 1 pen
EU/1/99/128/030 2 pen-uri
EU/1/99/128/031 8 pen-uri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 18 MUI pen

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta pen-ului

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

Viraferon 18 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
interferon alfa-2b
Subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

18 milioane UI/pen

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 30 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen conține interferon alfa-2b 30 milioane UI în 1,2 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
1 pen, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
2 pen-uri, 24 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
8 pen-uri, 96 ace pentru injecție și 96 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/032 1 pen
EU/1/99/128/033 2 pen-uri
EU/1/99/128/033 8 pen-uri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 30 MUI pen

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta pen-ului

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

Viraferon 30 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
interferon alfa-2b
Subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 milioane UI/pen

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viraferon 60 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un pen conține interferon alfa-2b 60 milioane UI în 1,2 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
1 pen, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
2 pen-uri, 24 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
8 pen-uri, 96 ace pentru injecție și 96 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/128/035 1 pen
EU/1/99/128/036 2 pen-uri
EU/1/99/129/037 8 pen-uri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Viraferon 60 MUI pen

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta pen-ului

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

Viraferon 60 milioane UI soluție injectabilă pen multidoză
interferon alfa-2b
Subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 milioane UI/pen

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 1 milion UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

Informații importante privind unele componente ale Viraferon

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să vă vaccinați împotriva hepatitei A și B dacă utilizați în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană.

Acest medicament conține ca excipient soluție de albumină umană. Când medicamentele se fabrică din sângele sau plasma umană, se iau anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ selecția atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura că cei care prezintă riscul de a fi purtători de infecții sunt excluși, precum și testarea pentru virusuri/infecții a fiecărei donări sau colecții de plasmă. De asemenea, producătorii acestor produse includ în prelucrarea sângelui sau a plasmăi etape tehnologice care să inactiveze sau să elimine virusurile. În pofida acestor măsuri, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a infecțiilor nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi sau altor tipuri de infecții.

Nu există raportări de infecții virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Viraferon, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o evidență a seriilor de fabricație folosite.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați

tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnala reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere

de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), pervertirea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Virafon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nemenționate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, produsul nereconstituit poate fi păstrat în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult patru săptămâni înainte de a fi utilizat. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de patru săptămâni trebuie aruncat.

Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, trebuie păstrată la 2°C - 8°C la frigider și utilizată în 24 ore.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 1 milion UI/ml.
- Celelalte componente sunt glicină, fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, și soluție de albumină umană.
- Solvent: apă pentru preparate injectabile 1 ml/fiolă

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare alb până la crem și este conținută într-un flacon de 2 ml din sticlă, iar solventul este limpede și incolor și este conținut într-o fiolă cu 2 ml din sticlă; 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta

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 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon pulbere pentru soluție injectabilă;
- o fiolă solvent pentru Viraferon (apă pentru preparate injectabile 1 ml);
- o seringă de 2 ml;
- un ac lung (de exemplu 0,8 x 40 mm [calibrul 21, 1,5 inch]) utilizat pentru a adăuga apa pentru preparate injectabile în flaconul cu pulbere Viraferon;
- un ac scurt (de exemplu 0,3 x 13 mm [calibrul 30, 0,5 inch]) pentru injecție subcutanată;
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă Viraferon

Îndepărtați capacul protector al flaconului Viraferon. Curățați dopul de cauciuc al flaconului cu un tampon dezinfectant. Puteți păstra tamponul pentru a curăța suprafața de piele unde vă veți injecta doza de medicament. Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul lung și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și țineți în mână seringă cu acul fixat. Loviți ușor cu mâna fiola cu solvent pentru ca tot lichidul să rămână la baza fiolei. Rupeți vârful fiolei cu solvent. Introduceți acul în fiola cu solvent și extrageți întreaga cantitate de solvent.

Pentru a prepara soluția de Viraferon, introduceți acul prin dopul de cauciuc al flaconului de Viraferon și îndreptați cu grijă vârful acului spre peretele de sticlă al flaconului, fără să atingeți dopul flaconului curățat în prealabil.

Injectați ușor solventul îndreptând jetul de lichid spre peretele flaconului, pentru a evita formarea de bule de aer. Nu îndreptați jetul spre pulberea albă de la baza flaconului. Pentru a dizolva pulberea albă, învârtiți flaconul de Viraferon printr-o ușoară mișcare de rotație, lăsând acul seringii în flacon, până în momentul dizolvării complete a conținutului. A nu se agita. Dacă, totuși, se formează bule de aer, așteptați până în momentul în care soluția se limpezește, toate bulele se ridică la partea superioară a soluției și dispar înainte de a extrage doza din flacon. Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, soluția trebuie păstrată la 2°C - 8°C la frigider și utilizată în timp de 24 ore.

Măsurarea dozei de Viraferon din soluția reconstituită

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția reconstituită de Viraferon. Cu cealaltă mână, veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră. Țineți seringă cu acul în flacon îndreptată în sus, scoateți seringă din acul lung, fără să atingeți vârful seringii și lăsați acul în flacon. Luați acul scurt și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul protector de pe acul seringii și verificați dacă sunt bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția reconstituită înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injectarea soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injectare sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte

persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați sediul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul, fiola și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 3 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiți sigur că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

Informații importante privind unele componente ale Viraferon

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să vă vaccinați împotriva hepatitei A și B dacă utilizați în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană.

Acest medicament conține ca excipient soluție de albumină umană. Când medicamentele se fabrică din sângele sau plasma umană, se iau anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ selecția atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura că cei care prezintă riscul de a fi purtători de infecții sunt excluși, precum și testarea pentru virusuri/infecții a fiecărei donări sau colecții de plasmă. De asemenea, producătorii acestor produse includ în prelucrarea sângelui sau a plasmăi etape tehnologice care să inactiveze sau să elimine virusurile. În pofida acestor măsuri, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a infecțiilor nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi sau altor tipuri de infecții.

Nu există raportări de infecții virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Viraferon, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o evidență a seriilor de fabricație folosite.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați

tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnala reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere

de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), pervertirea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Virafon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nemenționate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, produsul nereconstituit poate fi păstrat în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult patru săptămâni înainte de a fi utilizat. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de patru săptămâni trebuie aruncat.

Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, trebuie păstrată la 2°C - 8°C la frigider și utilizată în 24 ore.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 3 milioane UI/ml.
- Celelalte componente sunt glicină, fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, și soluție de albumină umană.
- Solvent: apă pentru preparate injectabile 1 ml/fiolă

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă. Pulberea este de culoare alb până la crem și este conținută într-un flacon de 2 ml din sticlă, iar solventul este limpede și incolor și este conținut într-o fiolă cu 2 ml din sticlă.

Viraferon este disponibil în două mărimi de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă, 1 fiolă cu apă pentru preparate injectabile, 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă și 6 fiole cu apă pentru preparate injectabile

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest

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 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon pulbere pentru soluție injectabilă;
- o fiolă solvent pentru Viraferon (apă pentru preparate injectabile 1 ml);
- o seringă de 2 ml;
- un ac lung (de exemplu 0,8 x 40 mm [calibrul 21, 1,5 inch]) utilizat pentru a adăuga apa pentru preparate injectabile în flaconul cu pulbere Viraferon;
- un ac scurt (de exemplu 0,3 x 13 mm [calibrul 30, 0,5 inch]) pentru injecție subcutanată;
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă Viraferon

Îndepărtați capacul protector al flaconului Viraferon. Curățați dopul de cauciuc al flaconului cu un tampon dezinfectant. Puteți păstra tamponul pentru a curăța suprafața de piele unde vă veți injecta doza de medicament. Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul lung și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și țineți în mână seringă cu acul fixat. Loviți ușor cu mâna fiola cu solvent pentru ca tot lichidul să rămână la baza fiolei. Rupeți vârful fiolei cu solvent. Introduceți acul în fiola cu solvent și extrageți întreaga cantitate de solvent.

Pentru a prepara soluția de Viraferon, introduceți acul prin dopul de cauciuc al flaconului de Viraferon și îndreptați cu grijă vârful acului spre peretele de sticlă al flaconului, fără să atingeți dopul flaconului curățat în prealabil.

Injectați ușor solventul îndreptând jetul de lichid spre peretele flaconului, pentru a evita formarea de bule de aer. Nu îndreptați jetul spre pulberea albă de la baza flaconului. Pentru a dizolva pulberea albă, învârtiți flaconul de Viraferon printr-o ușoară mișcare de rotație, lăsând acul seringii în flacon, până în momentul dizolvării complete a conținutului. A nu se agita. Dacă, totuși, se formează bule de aer, așteptați până în momentul în care soluția se limpezește, toate bulele se ridică la partea superioară a soluției și dispar înainte de a extrage doza din flacon. Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, soluția trebuie păstrată la 2°C - 8°C la frigider și utilizată în timp de 24 ore.

Măsurarea dozei de Viraferon din soluția reconstituită

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția reconstituită de Viraferon. Cu cealaltă mână, veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră. Țineți seringă cu acul în flacon îndreptată în sus, scoateți seringă din acul lung, fără să atingeți vârful seringii și lăsați acul în flacon. Luați acul scurt și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul protector de pe acul seringii și verificați dacă sunt bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția reconstituită înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injectarea soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injectare sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte

persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați sediul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul, fiola și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 5 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

Informații importante privind unele componente ale Viraferon

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să vă vaccinați împotriva hepatitei A și B dacă utilizați în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană.

Acest medicament conține ca excipient soluție de albumină umană. Când medicamentele se fabrică din sângele sau plasma umană, se iau anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ selecția atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura că cei care prezintă riscul de a fi purtători de infecții sunt excluși, precum și testarea pentru virusuri/infecții a fiecărei donări sau colecții de plasmă. De asemenea, producătorii acestor produse includ în prelucrarea sângelui sau a plasmăi etape tehnologice care să inactiveze sau să elimine virusurile. În pofida acestor măsuri, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a infecțiilor nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi sau altor tipuri de infecții.

Nu există raportări de infecții virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Viraferon, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o evidență a seriilor de fabricație folosite.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați

tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnala reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere

de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), pervertirea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Virafon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nemenționate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, produsul nereconstituit poate fi păstrat în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult patru săptămâni înainte de a fi utilizat. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de patru săptămâni trebuie aruncat.

Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, trebuie păstrată la 2°C - 8°C la frigider și utilizată în 24 ore.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 5 milioane UI/ml.
- Celelalte componente sunt glicină, fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, și soluție de albumină umană.
- Solvent: apă pentru preparate injectabile 1 ml/fiolă

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulberea este de culoare alb până la crem și este conținută într-un flacon de 2 ml din sticlă, iar solventul este limpede și incolor și este conținut într-o fiolă cu 2 ml din sticlă.

Viraferon este disponibil în două mărimi de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă, 1 fiolă cu apă pentru preparate injectabile, 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă și 6 fiole cu apă pentru preparate injectabile

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest

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 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon pulbere pentru soluție injectabilă;
- o fiolă solvent pentru Viraferon (apă pentru preparate injectabile 1 ml);
- o seringă de 2 ml;
- un ac lung (de exemplu 0,8 x 40 mm [calibrul 21, 1,5 inch]) utilizat pentru a adăuga apa pentru preparate injectabile în flaconul cu pulbere Viraferon;
- un ac scurt (de exemplu 0,3 x 13 mm [calibrul 30, 0,5 inch]) pentru injecție subcutanată;
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă Viraferon

Îndepărtați capacul protector al flaconului Viraferon. Curățați dopul de cauciuc al flaconului cu un tampon dezinfectant. Puteți păstra tamponul pentru a curăța suprafața de piele unde vă veți injecta doza de medicament. Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul lung și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și țineți în mână seringă cu acul fixat. Loviți ușor cu mâna fiola cu solvent pentru ca tot lichidul să rămână la baza fiolei. Rupeți vârful fiolei cu solvent. Introduceți acul în fiola cu solvent și extrageți întreaga cantitate de solvent.

Pentru a prepara soluția de Viraferon, introduceți acul prin dopul de cauciuc al flaconului de Viraferon și îndreptați cu grijă vârful acului spre peretele de sticlă al flaconului, fără să atingeți dopul flaconului curățat în prealabil.

Injectați ușor solventul îndreptând jetul de lichid spre peretele flaconului, pentru a evita formarea de bule de aer. Nu îndreptați jetul spre pulberea albă de la baza flaconului. Pentru a dizolva pulberea albă, învârtiți flaconul de Viraferon printr-o ușoară mișcare de rotație, lăsând acul seringii în flacon, până în momentul dizolvării complete a conținutului. A nu se agita. Dacă, totuși, se formează bule de aer, așteptați până în momentul în care soluția se limpezește, toate bulele se ridică la partea superioară a soluției și dispar înainte de a extrage doza din flacon. Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, soluția trebuie păstrată la 2°C - 8°C la frigider și utilizată în timp de 24 ore.

Măsurarea dozei de Viraferon din soluția reconstituită

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția reconstituită de Viraferon. Cu cealaltă mână, veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră. Țineți seringă cu acul în flacon îndreptată în sus, scoateți seringă din acul lung, fără să atingeți vârful seringii și lăsați acul în flacon. Luați acul scurt și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul protector de pe acul seringii și verificați dacă sunt bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția reconstituită înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injectarea soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injectare sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte

persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați sediul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul, fiola și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 10 milioane UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

Informații importante privind unele componente ale Viraferon

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să vă vaccinați împotriva hepatitei A și B dacă utilizați în mod regulat/repetat albumină derivată din plasma umană.

Acest medicament conține ca excipient soluție de albumină umană. Când medicamentele se fabrică din sângele sau plasma umană, se iau anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ selecția atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura că cei care prezintă riscul de a fi purtători de infecții sunt excluși, precum și testarea pentru virusuri/infecții a fiecărei donări sau colecții de plasmă. De asemenea, producătorii acestor produse includ în prelucrarea sângelui sau a plasmăi etape tehnologice care să inactiveze sau să elimine virusurile. În pofida acestor măsuri, când se administrează medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a infecțiilor nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau noi sau altor tipuri de infecții.

Nu există raportări de infecții virale prin albumina fabricată conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele tehnologice stabilite.

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Viraferon, să se înregistreze numele și numărul seriei de fabricație a produsului, pentru a exista o evidență a seriilor de fabricație folosite.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați

tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere

de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), pervertirea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Virafon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nemenționate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, produsul nereconstituit poate fi păstrat în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult patru săptămâni înainte de a fi utilizat. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de patru săptămâni trebuie aruncat.

Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, trebuie păstrată la 2°C - 8°C la frigider și utilizată în 24 ore.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 10 milioane UI/ml.
- Celelalte componente sunt glicină, fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, și soluție de albumină umană.
- Solvent: apă pentru preparate injectabile 1 ml/fiolă

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă. Pulberea este de culoare alb până la crem și este conținută într-un flacon de 2 ml din sticlă, iar solventul este limpede și incolor și este conținut într-o fiolă cu 2 ml din sticlă.

Viraferon este disponibil în trei mărimi de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă, 1 fiolă cu apă pentru preparate injectabile, 1 seringă pentru injecție, 2 ace pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă și 6 fiole cu apă pentru preparate injectabile
- Cutie cu 10 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă, 10 fiole cu apă pentru preparate injectabile, 10 seringi pentru injecție, 20 ace pentru injecție și 10 tampoane dezinfectante

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

Magyarország

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon pulbere pentru soluție injectabilă;
- o fiolă solvent pentru Viraferon (apă pentru preparate injectabile 1 ml);
- o seringă de 2 ml;
- un ac lung (de exemplu 0,8 x 40 mm [calibrul 21, 1,5 inch]) utilizat pentru a adăuga apa pentru preparate injectabile în flaconul cu pulbere Viraferon;
- un ac scurt (de exemplu 0,3 x 13 mm [calibrul 30, 0,5 inch]) pentru injecție subcutanată;
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă Viraferon

Îndepărtați capacul protector al flaconului Viraferon. Curățați dopul de cauciuc al flaconului cu un tampon dezinfectant. Puteți păstra tamponul pentru a curăța suprafața de piele unde vă veți injecta doza de medicament. Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul lung și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și țineți în mână seringă cu acul fixat. Loviți ușor cu mâna fiola cu solvent pentru ca tot lichidul să rămână la baza fiolei. Rupeți vârful fiolei cu solvent. Introduceți acul în fiola cu solvent și extrageți întreaga cantitate de solvent.

Pentru a prepara soluția de Viraferon, introduceți acul prin dopul de cauciuc al flaconului de Viraferon și îndreptați cu grijă vârful acului spre peretele de sticlă al flaconului, fără să atingeți dopul flaconului curățat în prealabil.

Injectați ușor solventul îndreptând jetul de lichid spre peretele flaconului, pentru a evita formarea de bule de aer. Nu îndreptați jetul spre pulberea albă de la baza flaconului. Pentru a dizolva pulberea albă, învârtiți flaconul de Viraferon printr-o ușoară mișcare de rotație, lăsând acul seringii în flacon, până în momentul dizolvării complete a conținutului. A nu se agita. Dacă, totuși, se formează bule de aer, așteptați până în momentul în care soluția se limpezește, toate bulele se ridică la partea superioară a soluției și dispar înainte de a extrage doza din flacon. Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, soluția trebuie păstrată la 2°C - 8°C la frigider și utilizată în timp de 24 ore.

Măsurarea dozei de Viraferon din soluția reconstituită

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția reconstituită de Viraferon. Cu cealaltă mână, veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră. Țineți seringă cu acul în flacon îndreptată în sus, scoateți seringă din acul lung, fără să atingeți vârful seringii și lăsați acul în flacon. Luați acul scurt și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul protector de pe acul seringii și verificați dacă sunt bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția reconstituită înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injecția soluției, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați sediul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul, fiola și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratată anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), perversitatea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):
scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Viraferon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nementionate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 3 milioane UI în flacon cu doză unică.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbato 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon este disponibil sub formă de soluție injectabilă.

Soluția limpede și incoloră este conținută într-un flacon de sticlă însoțită de 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant. Cutie cu 1, 6 sau 12 flacoane. Poate fi disponibil și un singur flacon.

Viraferon este disponibil în patru mărimi de ambalaj :

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 12 seringi pentru injecție, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon soluție injectabilă;
- o seringă de 1 ml;
- un ac pentru injecție subcutanată (de exemplu 0,4 x 13 mm [calibrul 27, 0,5 inch]);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de Viraferon

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de Viraferon cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii.

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu Viraferon în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de Viraferon și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de Viraferon. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsăți sediul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratată anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de înconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), perversitatea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):
scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Viraferon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nementionate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 5 milioane UI în flacon cu doză unică.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbato 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon este disponibil sub formă de soluție injectabilă.

Soluția limpede și incoloră este conținută într-un flacon de sticlă însoțită de 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant. Cutie cu 1, 6 sau 12 flacoane. Poate fi disponibil și un singur flacon.

Viraferon este disponibil în patru mărimi de ambalaj :

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 12 seringi pentru injecție, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon soluție injectabilă;
- o seringă de 1 ml;
- un ac pentru injecție subcutanată (de exemplu 0,4 x 13 mm [calibrul 27, 0,5 inch]);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de Viraferon

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului ce conține soluția de Viraferon cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii.

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu Viraferon în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de Viraferon și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de Viraferon. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsăți sediul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 10 milioane UI/ml soluție injectabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratată anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), perversitatea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):
scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Viraferon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nementionate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

După extragerea dozei orice produs rămas neutilizat trebuie aruncat.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 10 milioane UI în flacon cu doză unică.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon este disponibil sub formă de soluție injectabilă.

Soluția limpede și incoloră este conținută într-un flacon de sticlă însoțită de 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant. Cutie cu 1, 6 sau 12 flacoane. Poate fi disponibil și un singur flacon.

Viraferon este disponibil în patru mărimi de ambalaj :

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacone, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 12 flacone, 12 seringi pentru injecție, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Polska

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon soluție injectabilă;
- o seringă de 2 ml;
- un ac pentru injecție subcutanată (de exemplu 0,4 x 13 mm [calibrul 27, 0,5 inch]);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de Viraferon

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului ce conține soluția de Viraferon cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii.

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu Viraferon în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de Viraferon și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de Viraferon. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsăți sediul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă

Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratată anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), perversitatea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):
scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Viraferon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nementionate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maxim 28 zile la 2°C – 8°C.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 18 milioane UI în flacon multidoză
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.
- Un ml soluție conține interferon alfa-2b 6 milioane UI

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de soluție injectabilă.

Soluția limpede și incoloră este conținută într-un flacon de sticlă însoțită de 1 seringă pentru injecție, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant. Cutie cu 1, 2 sau 12 flacoane. Poate fi disponibil și un singur flacon.

Viraferon este disponibil în patru mărimi de ambalaj :

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 2 flacone
- Cutie cu 12 flacone

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon soluție injectabilă;
- o seringă de 1 ml;
- un ac pentru injecție subcutanată (de exemplu 0,4 x 13 mm [calibrul 27, 0,5 inch]);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de Viraferon

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului ce conține soluția de Viraferon cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii.

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu Viraferon în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de Viraferon și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de Viraferon. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte.

Volumul de soluție care trebuie extras corespunzător dozei:

Volum (ml)	Doza corespunzătoare (milioane UI) pentru Viraferon 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie

limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injectarea soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injectare sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați sediul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratată anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de înconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Leucemie cu celule păroase: 2 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează zilnic (de 5 sau 7 ori pe săptămână) sau de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), perversiunea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament,

nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):
scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Viraferon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nemenționate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportat pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. Viraferon poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă produsul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maxim 28 zile la 2°C – 8°C.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 25 milioane UI în flacon multidoză

- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.
- Un ml soluție conține interferon alfa-2b 10 milioane UI

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de soluție injectabilă.
Soluția este limpede și incoloră și este conținută în flacon din sticlă.

Viraferon este disponibil în patru mărimi de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție, 6 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 2 flacoane
- Cutie cu 12 flacoane

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: +49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon Viraferon soluție injectabilă;
- o seringă de 1 ml;
- un ac pentru injecție subcutanată (de exemplu 0,4 x 13 mm [calibrul 27, 0,5 inch]);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de Viraferon

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului ce conține soluția de Viraferon cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii.

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu Viraferon în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de Viraferon și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de Viraferon. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte.

Volumul de soluție care trebuie extras corespunzător dozei:

Volum (ml)	Doza corespunzătoare (milioane UI) pentru Viraferon 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În

acest moment vă puteți injecta doza.

Injectarea soluției

Alegeți sediul injectiei. Cele mai bune locuri pentru injectare sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injectia în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injectia numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injectiei.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injectia. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, prindeți pielea. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți creionul. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° - 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați sediul injectiei cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați sediul injectiei. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injectie trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 18 milioane UI soluție injectabilă, pen multidoză Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), perversiunea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):
scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Viraferon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nementionate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Fiecare pen este destinat utilizării în cursul unei perioade de maxim patru săptămâni și trebuie ulterior să fie aruncat. În această perioadă de patru săptămâni, este permisă păstrarea la o temperatură de 25° C timp de maxim 48 ore (două zile), reprezentând durata întârzierilor accidentale la repunerea pen-ului la frigider.

În funcție de doza stabilită pentru dumneavoastră, în cutie există ace și tamponi suplimentare. Vă rugăm să le aruncați în mod corespunzător și în condiții de siguranță.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 18 milioane UI/pen
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de soluție injectabilă
Soluția limpede și incoloră este conținută în cartuș din sticlă.
Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 18 milioane UI în doze pornind de la 1,5 la 6 milioane UI. Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 1,5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Viraferon este disponibil în 3 mărimi diferite de ambalaj:

Viraferon, 18 milioane UI/pen, soluție injectabilă:

- Cutie cu 1 pen, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 2 pen-uri, 24 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 8 pen-uri, 96 ace pentru injecție și 96 tampoane dezinfectante

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa

Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- pen-ul multidoză Viraferon;
- un ac pentru injecție subcutanată (disponibil în ambalaj);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție. Utilizați acele pentru injecție disponibile în ambalaj numai pentru administrarea Viraferon. Utilizați un ac nou pentru injecție la fiecare doză administrată. Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei în momentul administrării injecției.

Diagramele A și B vă prezintă diferitele părți componente ale pen-ului și acului pentru injecție. Cele mai importante componente sunt după cum urmează:

- Scala butonului de apăsare vă indică doza care trebuie fixată.
- Marcajul de cod de culoare maron și butonul de apăsare se află la baza pen-ului, când acesta este ținut cu capacul în sus.
- Pen-ul poate fi închis complet de capac numai când triunghiul de la nivelul scalei capacului este aliniat cu indicatorul de doză de pe cilindrul pen-ului.

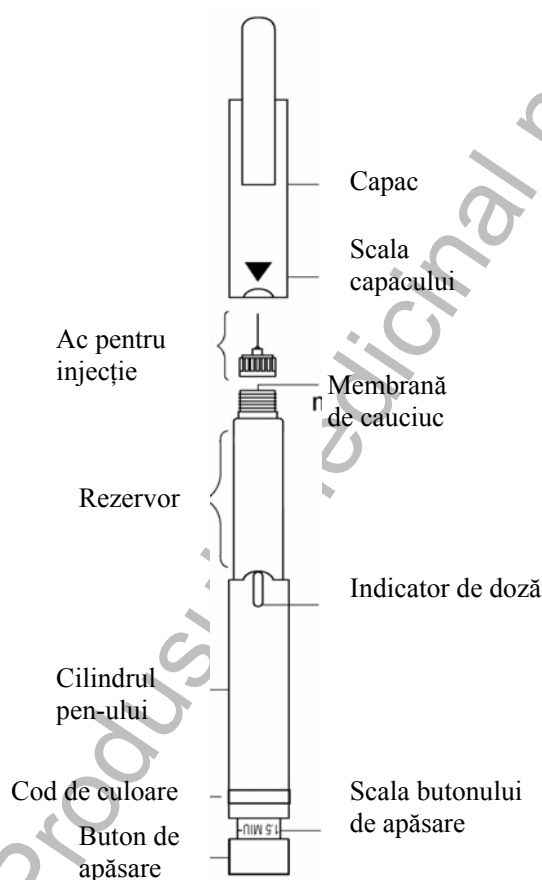


Diagrama A

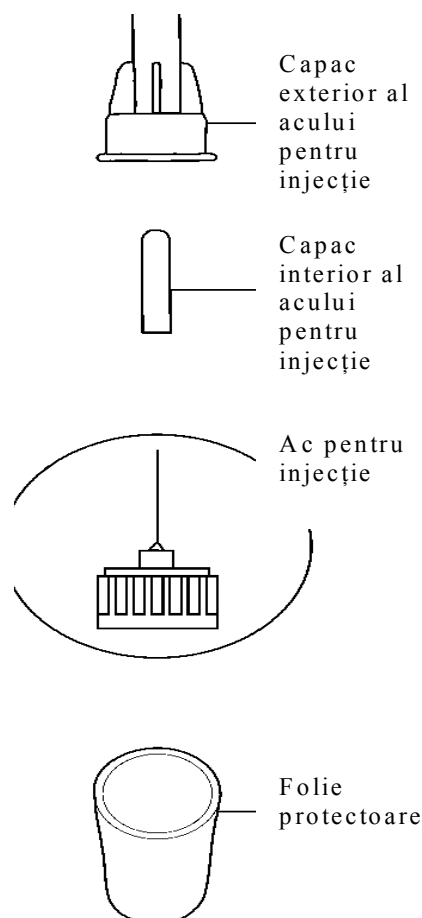


Diagrama B

Măsurarea dozei de Viraferon

Scoateți pen-ul din frigider cu aproximativ o jumătate de oră înainte de a administra doza, astfel încât soluția din pen să aibă temperatura camerei în momentul injectării.

Când sunteți gata să vă administrați injecția, pregătiți pen-ul după cum urmează:

Verificați dacă Viraferon, soluție injectabilă, are aspect limpede și incolor înainte de utilizare. Dacă ea nu are aspect limpede uniform sau dacă conține particule, nu o utilizați.

Scoateți capacul pen-ului și dezinfecțați membrana de cauciuc (vezi Diagrama C) cu un tampon dezinfectant.

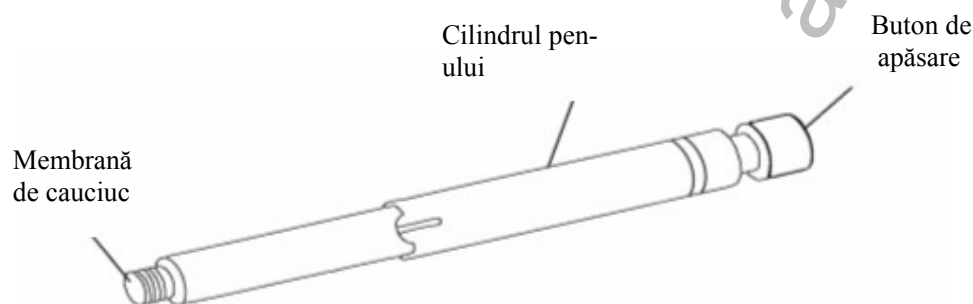


Diagrama C

Îndepărtați folia protectoare de pe acul pentru injecție. După îndepărtarea foliei protectoare, veți observa porțiunea de la baza acului pentru injecție (vezi Diagrama D).

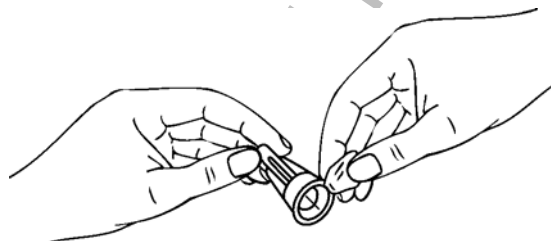


Diagrama D

Împingeți ușor acul pentru injecție în pen, după cum se arată în Diagrama E. (Observați că porțiunea de la baza acului va străpunge membrana de cauciuc pe care ați dezinfectat-o în prealabil). Acum trebuie să înșurubați bine acul pentru injecție în pen, răsucindu-l în sensul acelor de ceasornic (vezi Diagrama F).



Diagrama E

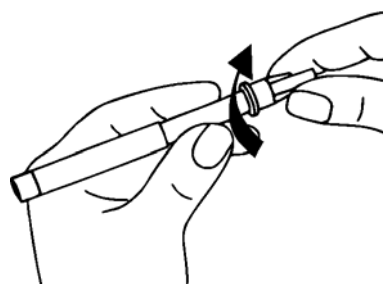


Diagrama F

Mai întâi trebuie să scoateți capacul exterior al acului pentru injecție (Diagrama G). Scoateți apoi cu grijă capacul interior al acului pentru injecție, ținând cont de faptul că în acest moment acul pentru injecție este expus (Diagrama H). Păstrați capacul exterior al acului pentru injecție pentru utilizare viitoare.

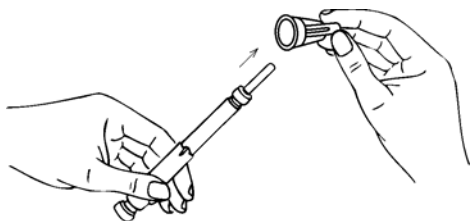


Diagrama G

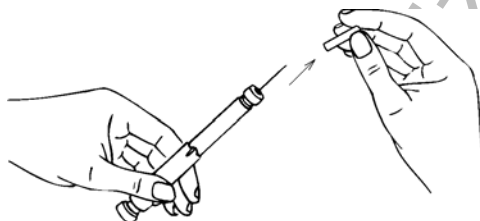


Diagrama H

În acest moment, pen-ul este gata de utilizare. Deoarece în timpul păstrării se poate acumula o mică cantitate de aer în acul pentru injecție și în rezervor, următorul pas constă în îndepărtarea bulelor de aer. Acest procedeu se numește Scoaterea Aerului.

Țineți pen-ul multidoză Viraferon, soluție injectabilă, cu acul pentru injecție îndreptat în sus.

Loviți ușor cu degetul rezervorul pen-ului, astfel încât toate bulele de aer să se ridice în partea superioară a rezervorului, sub acul pentru injecție (Diagrama I).



Rezervor

Diagrama I

Țineți pen-ul de cilindru și răsuciți rezervorul în direcția indicată de săgeata din Diagrama J (direcția acelor de ceasornic) până în momentul în care se aude un clic.

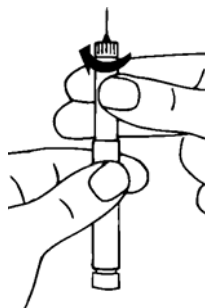


Diagrama J

Ținând pen-ul cu vârful în sus, apăsați bine butonul și observați dacă apare o picătură de Viraferon, soluție injectabilă, în vârful acului pentru injecție (Observați picătura din vârful acului pentru injecție din diagrama K de mai jos).



Diagrama K

Dacă nu apare nici o picătură utilizați un alt pen și returnați pen-ul defect furnizorului.

Notă: în pen poate să rămână o anumită cantitate de aer, dar acest aspect nu este important atâta vreme cât ați îndepărtat aerul din acul pentru injecție și doza este fixată în mod corect.

Repuneți capacul pen-ului multidoză Viraferon, soluție injectabilă, cu triunghiul în direcție opusă indicatorului de doză, după cum se observă în Diagrama L.

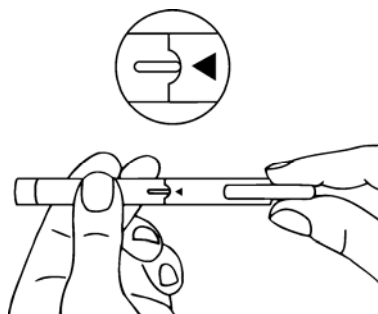


Diagrama L

În acest moment, pen-ul este pregătit pentru fixarea dozei. În continuare țineți pen-ul de partea de mijloc a cilindrului. Aceasta va permite ca butonul de apăsare să se miște liber, asigurându-se astfel fixarea corectă a dozei.

Pentru fixarea dozei necesare, țineți cu o mână pen-ul de cilindru, în poziție orizontală. Cu cealaltă mână, răsuciți capacul în sensul acelor de ceasornic, după cum indică săgeata din Diagrama M. Veți putea observa că butonul de apăsare se ridică, indicând doza fixată. Pentru fixarea dozei corecte, răsuciți capacul de mai multe ori, după cum urmează:

Număr de “rotiri” și “clic-uri” Dozele corespunzătoare (milioane UI)
pentru Viraferon, soluție injectabilă, pen
multidoză 18 milioane UI/pen

1 rotire completă (5 clic-uri)	1,5
6 clic-uri	1,8
7 clic-uri	2,1
8 clic-uri	2,4
9 clic-uri	2,7
2 rotiri complete (10 clic-uri)	3
11 clic-uri	3,3
12 clic-uri	3,6
13 clic-uri	3,9
14 clic-uri	4,2
3 rotiri complete (15 clic-uri)	4,5
16 clic-uri	4,8
17 clic-uri	5,1
18 clic-uri	5,4
19 clic-uri	5,7
4 rotiri complete (20 clic-uri)*	6

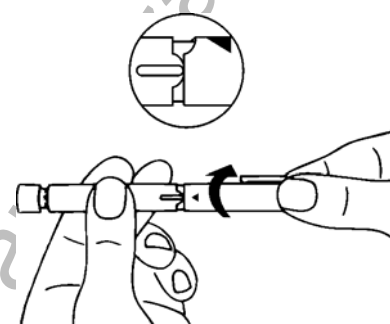


Diagrama M

*4 rotiri complete corespund dozei maxime care trebuie administrată la o singură administrare. Pen-ul este conceput să elibereze conținutul său de 18 milioane UI în doze pornind de la 1,5 la 6 milioane UI. Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 1,5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Scala butonului de apăsare va indica doza fixată (vezi Diagrama N de mai jos). Pentru doze corespunzătoare unei rotiri complete, scala trebuie să se alinieze cu marcajul corect al dozei. Pentru doze care corespund unor clic-uri intermediare între rotirile complete, scala trebuie să se alinieze între 2 marcaje ale unor rotiri complete corespunzătoare. În acest moment, verificați dacă ați fixat doza corectă.

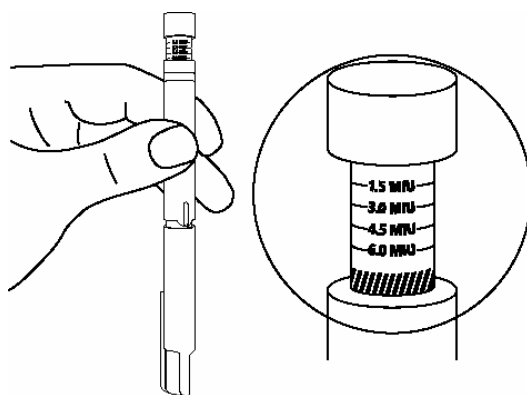


Diagrama N

După fiecare rotire completă, verificați dacă triunghiul se află în direcție opusă indicatorului de doză (vezi Diagrama O). Dacă ați fixat o doză incorectă, rotiți invers capacul (în direcție opusă acelor de ceasornic) până în momentul în care butonul de apăsare se află din nou în poziția inițială și începeți iarăși procedeul. După ce doza corectă a fost fixată, sunteți gata de administrarea injecției.

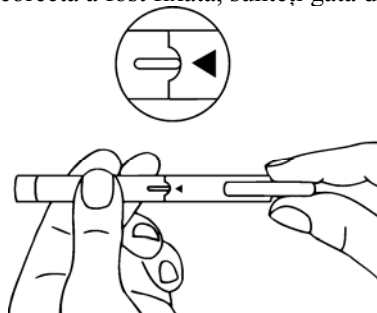


Diagrama O

Injecția soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Cu o mână, realizați un pli cutanat. Luați pen-ul cu cealaltă mână și țineți-l în poziție pentru scris. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45°.

Apăsați apoi butonul de apăsare la maxim (vezi Diagrama P).

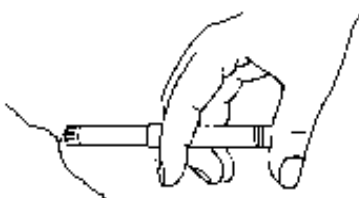


Diagrama P

Ținând butonul apăsat, lăsați acul pentru injecție în această poziție timp de câteva secunde, pentru ca Viraferon, soluție injectabilă, să se distribuie sub piele, apoi scoateți acul.

Reașezați cu grijă capacul exterior al acului pentru injecție (vezi Diagrama Q).

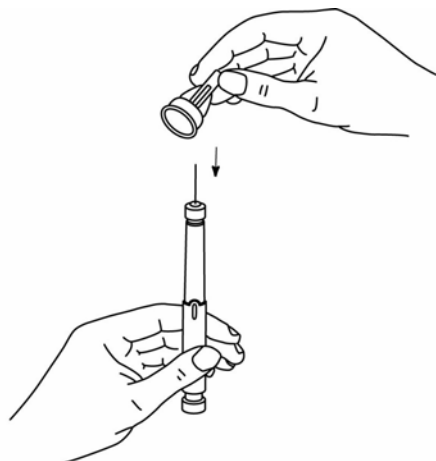


Diagrama Q

Deșurubați acul pentru injecție printr-o mișcare de rotire în direcție opusă acelor de ceasornic, după cum se arată în Diagrama R. Scoateți apoi cu grijă din pen acul pentru injecție acoperit cu capacul și aruncați-l (vezi Diagrama S).

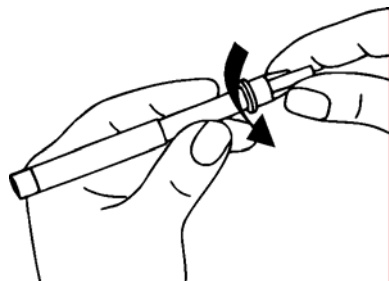


Diagrama R

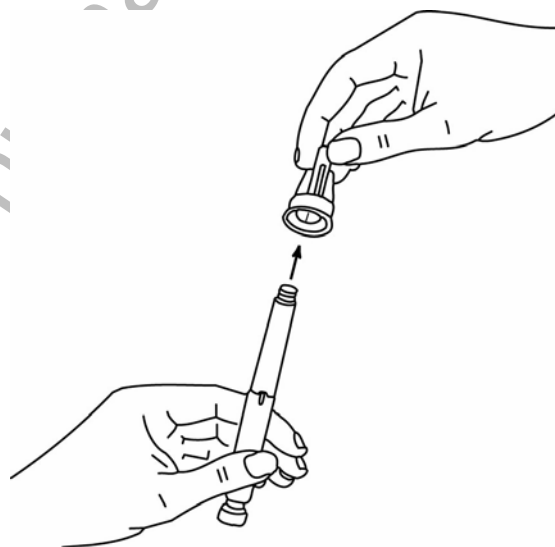


Diagrama S

Puneți la loc capacul pen-ului cu triunghiul în direcție opusă indicatorului de doză, după cum se observă în Diagrama T. Puneți pen-ul înapoi la frigider.

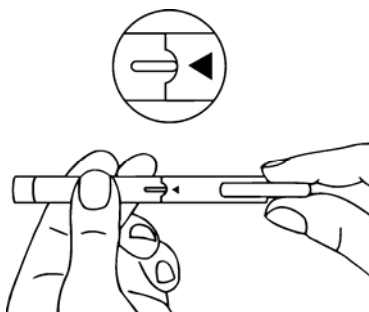


Diagrama T

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 30 milioane UI soluție injectabilă, pen multidoză Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează zilnic (de 5 sau 7 ori pe săptămână) sau de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), perversiunea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas infundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):
scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Viraferon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nemenționate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Fiecare pen este destinat utilizării în cursul unei perioade de maxim patru săptămâni și trebuie ulterior să fie aruncat. În această perioadă de patru săptămâni, este permisă păstrarea la o temperatură de 25°C timp de maxim 48 ore (două zile), reprezentând durata întârzierilor accidentale la repunerea pen-ului la frigider.

În funcție de doza stabilită pentru dumneavoastră, în cutie există ace și tamponi suplimentare. Vă rugăm să le aruncați în mod corespunzător și în condiții de siguranță.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 30 milioane UI/pen
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de soluție injectabilă

Soluția limpede și incoloră este conținută în cartuș din sticlă.

Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 30 milioane UI în doze pornind de la 2,5 la 10 milioane UI. Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 2,5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Viraferon este disponibil în 3 mărimi diferite de ambalaj:

Viraferon, 30 milioane UI/pen, soluție injectabilă:

- Cutie cu 1 pen, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 2 pen-uri, 24 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 8 pen-uri, 96 ace pentru injecție și 96 tampoane dezinfectante

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- pen-ul multidoză Viraferon;
- un ac pentru injecție subcutanată (disponibil în ambalaj);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție. Utilizați acele pentru injecție disponibile în ambalaj numai pentru administrarea Viraferon. Utilizați un ac nou pentru injecție la fiecare doză administrată. Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei în momentul administrării injecției.

Diagramele A și B vă prezintă diferitele părți componente ale pen-ului și acului pentru injecție. Cele mai importante componente sunt după cum urmează:

- Scala butonului de apăsare vă indică doza care trebuie fixată.
- Marcajul de cod de culoare albastră și butonul de apăsare se află la baza pen-ului, când acesta este ținut cu capacul în sus.
- Pen-ul poate fi închis complet de capac numai când triunghiul de la nivelul scalei capacului este aliniat cu indicatorul de doză de pe cilindrul pen-ului.

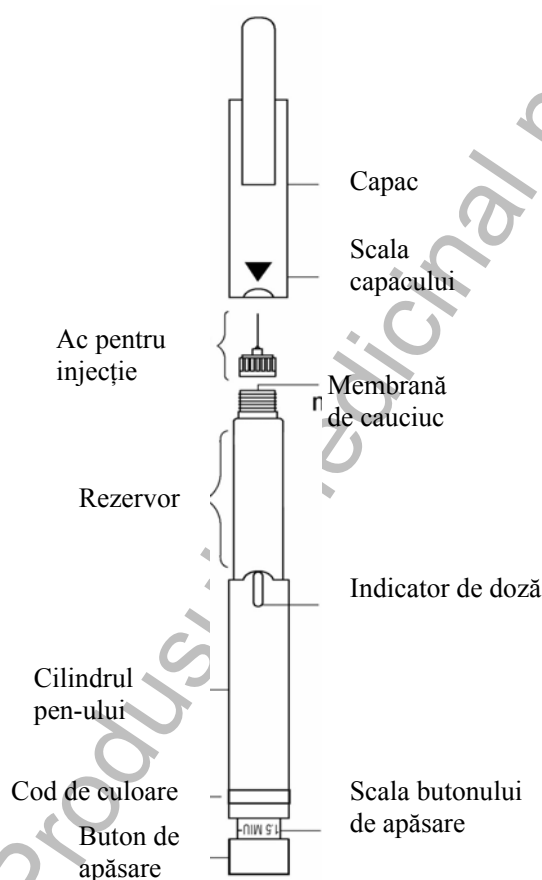


Diagrama A

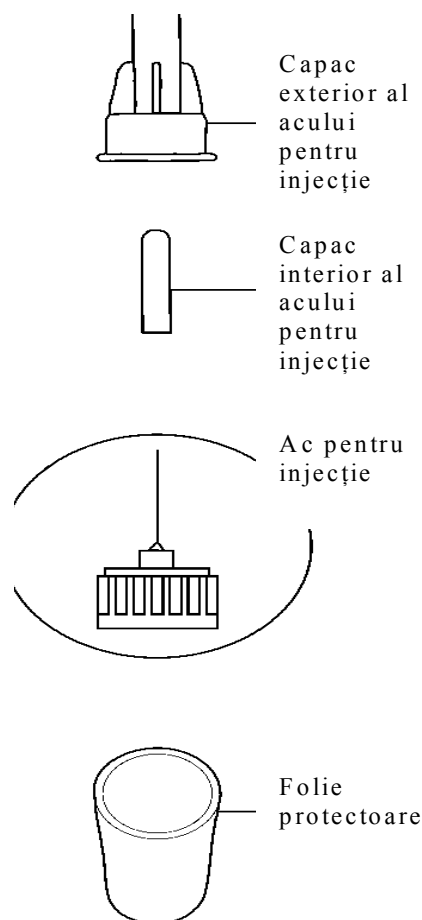


Diagrama B

Măsurarea dozei de Viraferon

Scoateți pen-ul din frigider cu aproximativ o jumătate de oră înainte de a administra doza, astfel încât soluția din pen să aibă temperatura camerei în momentul injectării.

Când sunteți gata să vă administrați injecția, pregătiți pen-ul după cum urmează:

Verificați dacă Viraferon, soluție injectabilă, are aspect limpede și incolor înainte de utilizare. Dacă ea nu are aspect limpede uniform sau dacă conține particule, nu o utilizați.

Scoateți capacul pen-ului și dezinfecțați membrana de cauciuc (vezi Diagrama C) cu un tampon dezinfectant.

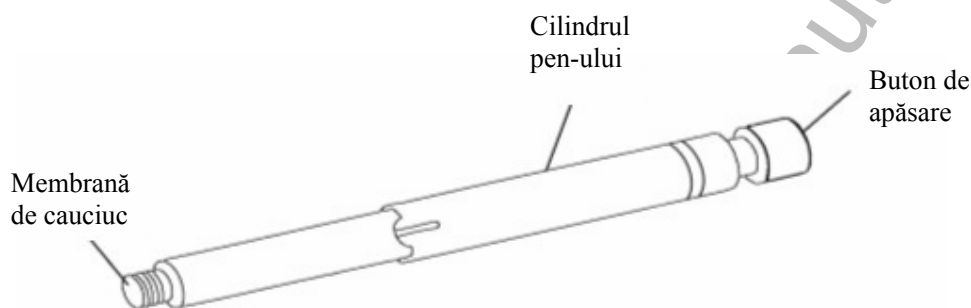


Diagrama C

Îndepărtați folia protectoare de pe acul pentru injecție. După îndepărtarea foliei protectoare, veți observa porțiunea de la baza acului pentru injecție (vezi Diagrama D).

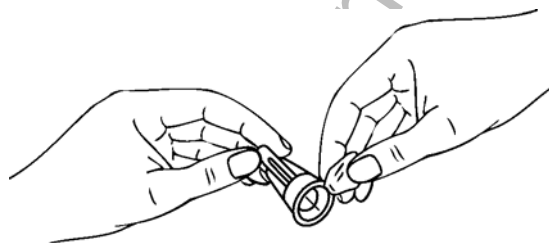


Diagrama D

Împingeți ușor acul pentru injecție în pen, după cum se arată în Diagrama E. (Observați că porțiunea de la baza acului va străpunge membrana de cauciuc pe care ați dezinfectat-o în prealabil). Acum trebuie să înșurubați bine acul pentru injecție în pen, răsucindu-l în sensul acelor de ceasornic (vezi Diagrama F).

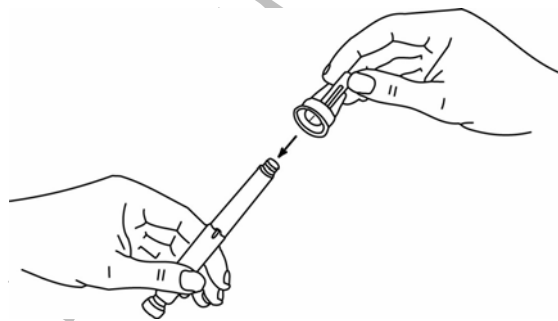


Diagrama E

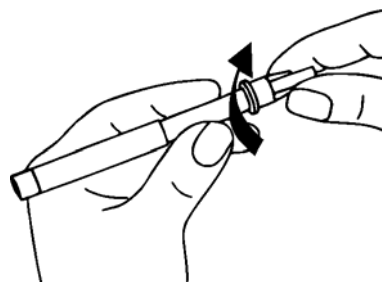


Diagrama F

Mai întâi trebuie să scoateți capacul exterior al acului pentru injecție (Diagrama G). Scoateți apoi cu grijă capacul interior al acului pentru injecție, ținând cont de faptul că în acest moment acul pentru injecție este expus (Diagrama H). Păstrați capacul exterior al acului pentru injecție pentru utilizare viitoare.

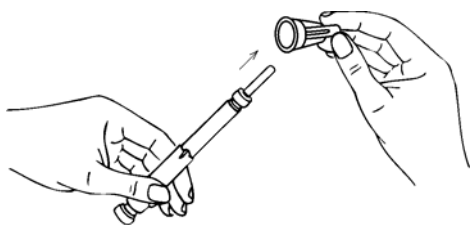


Diagrama G

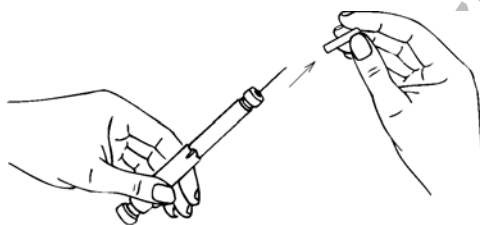


Diagrama H

În acest moment, pen-ul este gata de utilizare. Deoarece în timpul păstrării se poate acumula o mică cantitate de aer în acul pentru injecție și în rezervor, următorul pas constă în îndepărtarea bulelor de aer. Acest procedeu se numește Scoaterea Aerului.

Țineți pen-ul multidoză Viraferon, soluție injectabilă, cu acul pentru injecție îndreptat în sus.

Loviți ușor cu degetul rezervorul pen-ului, astfel încât toate bulele de aer să se ridice în partea superioară a rezervorului, sub acul pentru injecție (Diagrama I).



Diagrama I

Țineți pen-ul de cilindru și răsuciți rezervorul în direcția indicată de săgeata din Diagrama J (direcția acelor de ceasornic) până în momentul în care se aude un clic.

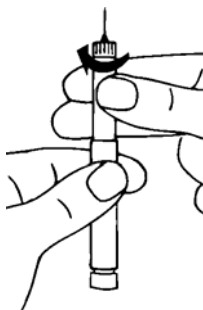


Diagrama J

Ținând pen-ul cu vârful în sus, apăsați bine butonul și observați dacă apare o picătură de Viraferon, soluție injectabilă, în vârful acului pentru injecție (Observați picătura din vârful acului pentru injecție din diagrama K de mai jos).

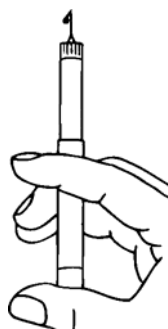


Diagrama K

Dacă nu apare nici o picătură utilizați un alt pen și returnați pen-ul defect furnizorului.

Notă: în pen poate să rămână o anumită cantitate de aer, dar acest aspect nu este important atâta vreme cât ați îndepărtat aerul din acul pentru injecție și doza este fixată în mod corect.

Repuneți capacul pen-ului multidoză Viraferon, soluție injectabilă, cu triunghiul în direcție opusă indicatorului de doză, după cum se observă în Diagrama L.

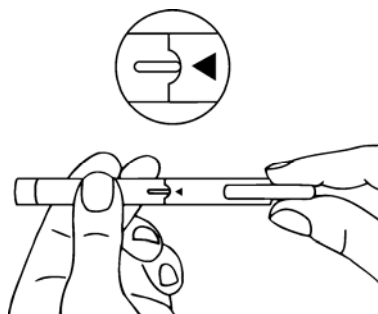


Diagrama L

În acest moment, pen-ul este pregătit pentru fixarea dozei. În continuare țineți pen-ul de partea de mijloc a cilindrului. Aceasta va permite ca butonul de apăsare să se miște liber, asigurându-se astfel fixarea corectă a dozei.

Pentru fixarea dozei necesare, țineți cu o mână pen-ul de cilindru, în poziție orizontală. Cu cealaltă mână, răsuciți capacul în sensul acelor de ceasornic, după cum indică săgeata din Diagrama M. Veți putea observa că butonul de apăsare se ridică, indicând doza fixată. Pentru fixarea dozei corecte, răsuciți capacul de mai multe ori, după cum urmează:

Număr de “rotiri” și “clic-uri” Dozele corespunzătoare (milioane UI)
pentru Viraferon, soluție injectabilă, pen
multidoză 30 milioane UI/pen

1 rotire completă (5 clic-uri)	2,5
6 clic-uri	3
7 clic-uri	3,5
8 clic-uri	4
9 clic-uri	4,5
2 rotiri complete (10 clic-uri)	5
11 clic-uri	5,5
12 clic-uri	6
13 clic-uri	6,5
14 clic-uri	7
3 rotiri complete (15 clic-uri)	7,5
16 clic-uri	8
17 clic-uri	8,5
18 clic-uri	9
19 clic-uri	9,5
4 rotiri complete (20 clic-uri)*	10

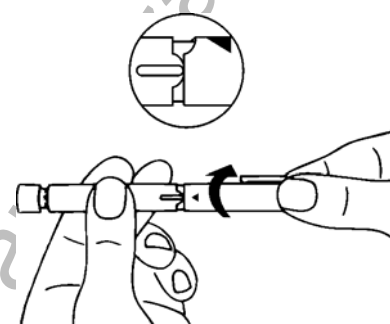


Diagrama M

*4 rotiri complete corespund dozei maxime care trebuie administrată la o singură administrare. Pen-ul este conceput să elibereze conținutul său de 30 milioane UI în doze pornind de la 2,5 la 10 milioane UI.
Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 2,5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Scala butonului de apăsare va indica doza fixată (vezi Diagrama N de mai jos). Pentru doze corespunzătoare unei rotiri complete, scala trebuie să se alinieze cu marcajul corect al dozei. Pentru doze care corespund unor clic-uri intermediare între rotirile complete, scala trebuie să se alinieze între 2 marcaje ale unor rotiri complete corespunzătoare. În acest moment, verificați dacă ați fixat doza corectă.

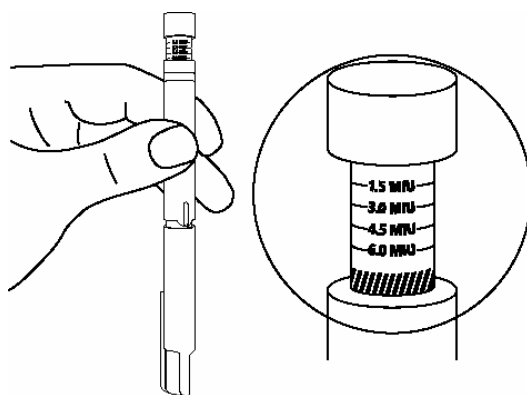


Diagrama N

După fiecare rotire completă, verificați dacă triunghiul se află în direcție opusă indicatorului de doză (vezi Diagrama O). Dacă ați fixat o doză incorectă, rotiți invers capacul (în direcție opusă acelor de ceasornic) până în momentul în care butonul de apăsare se află din nou în poziția inițială și începeți iarăși procedeul. După ce doza corectă a fost fixată, sunteți gata de administrarea injecției.

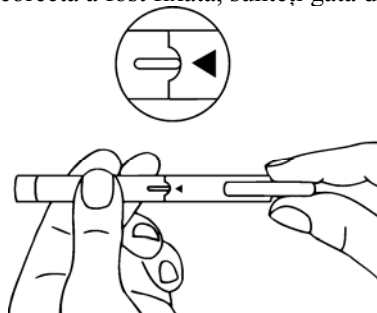


Diagrama O

Injecția soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Cu o mână, realizați un pli cutanat. Luați pen-ul cu cealaltă mână și țineți-l în poziție pentru scris. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45°.

Apăsați apoi butonul de apăsare la maxim (vezi Diagrama P).

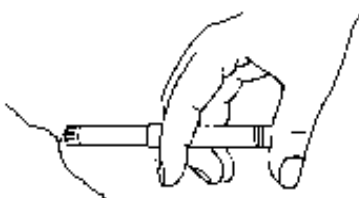


Diagrama P

Ținând butonul apăsat, lăsați acul pentru injecție în această poziție timp de câteva secunde, pentru ca Viraferon, soluție injectabilă, să se distribuie sub piele, apoi scoateți acul.

Reașezați cu grijă capacul exterior al acului pentru injecție (vezi Diagrama Q).

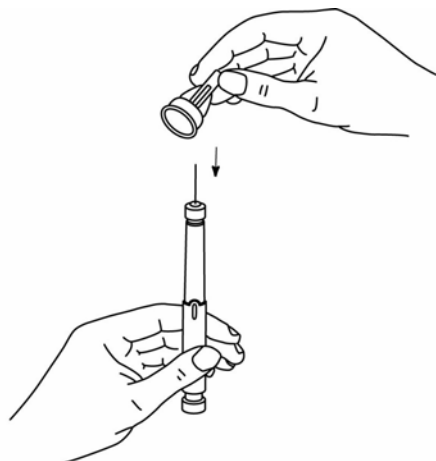


Diagrama Q

Deșurubați acul pentru injecție printr-o mișcare de rotire în direcție opusă acelor de ceasornic, după cum se arată în Diagrama R. Scoateți apoi cu grijă din pen acul pentru injecție acoperit cu capacul și aruncați-l (vezi Diagrama S).

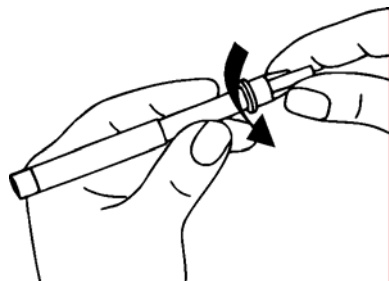


Diagrama R

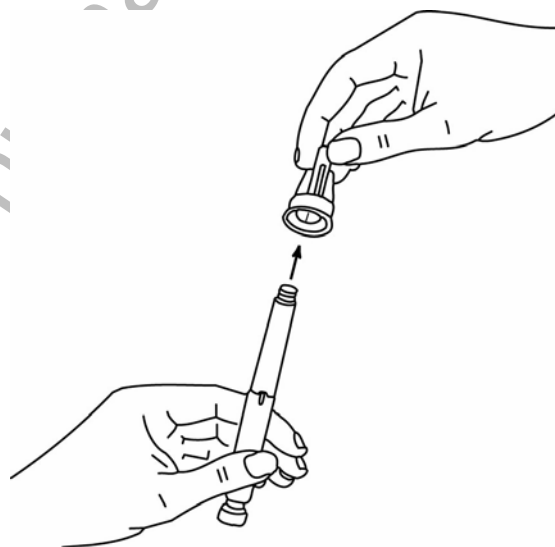


Diagrama S

Puneți la loc capacul pen-ului cu triunghiul în direcție opusă indicatorului de doză, după cum se observă în Diagrama T. Puneți pen-ul înapoi la frigider.

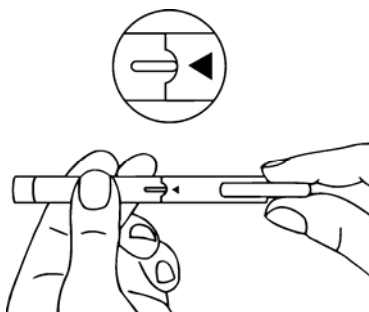


Diagrama T

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Viraferon 60 milioane UI soluție injectabilă, pen multidoză Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Viraferon și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Viraferon
3. Cum să utilizați Viraferon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viraferon
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VIRAFERON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe. Viraferon este utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

Viraferon este utilizat în asociere cu ribavirina la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Nu utilizați Viraferon

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale Viraferon.
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care deprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care deprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).
- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mentale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Aveți grijă deosebită când utilizați Viraferon

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi Sarcina).
- dacă ați avut tulburări nervoase sau mentale severe. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată (vezi “Nu utilizați Viraferon”)

- dacă ați avut vreodată depresie sau simptome asociate cu depresia (de exemplu stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu Viraferon (vezi pct. 4).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu Viraferon.
- în timpul tratamentului cu Viraferon, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altă infecție respiratorie, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV, vă rugăm citiți **Utilizarea altor medicamente**.
- dacă ați primit un transplantat organ, de exemplu rinichi sau ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejet. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asociația terapeutică Viraferon și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu Viraferon și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Pe parcursul unui an de tratament, mulți copii nu au crescut sau nu au câștigat în greutate pe cât se aștepta. Totuși, pe durata a 6 luni după tratament, această tendință a fost în general reversibilă, deși, câțiva dintre copii nu au revenit la rata anterioară de creștere până la 1 an după terminarea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, tulburări hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipo- sau hiper-tensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihiatrice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative suicidale.

Fiiți siguri că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante Shosaikoto.

Utilizarea altor medicamente

Viraferon amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu Viraferon.

Pacienții care au și infecție HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament administrat în infecția HIV. Dacă sunteți tratat cu HAART, adăugarea Viraferon și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (Aveți grijă să citiți și Prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții în tratament asociat cu Viraferon și ribavirină și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Viraferon cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Viraferon, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi se administrează Viraferon în asociere cu ribavirina, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea, atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, atât dumneavoastră cât și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați un mijloc contraceptiv eficace. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să-și facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, atât dumneavoastră, cât și partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu Viraferon. În tratamentul asociat cu ribavirina, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VIRAFERON

Medicul v-a prescris Viraferon special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament nici unei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de Viraferon care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de Viraferon, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 – 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* - 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți* - 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirina (Vă rugăm să citiți și Prospectul pentru ribavirină).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de Viraferon administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă Viraferon în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți Prospectul medicamentului care se administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Viraferon este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

Viraferon se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că Viraferon se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți primi instrucțiuni de preparare și injectare. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrare subcutanată (vezi CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON, de la sfârșitul prospectului).

Doza de Viraferon se administrează în fiecare zi programată de tratament. Viraferon se administrează zilnic (de 5 sau 7 ori pe săptămână) sau de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna Viraferon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați Viraferon în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată de timp decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Viraferon

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Viraferon

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care utilizează Viraferon în asociere cu ribavirina, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest produs în fiecare zi și ratați, în mod accidental, doza pentru o zi întreagă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viraferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de Viraferon în monoterapie sau în asociere cu ribavirina și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

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

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu Viraferon și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau faringelui, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Acestea sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la Viraferon. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; scaune sau urină sanguinolente, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, nivel crescut al zahărului în sânge, febră sau frison după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnaliza reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte teste de laborator sunt în limite normale.

La începutul tratamentului cu Viraferon, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Alte reacții adverse care pot să apară includ:

Reacții adverse foarte frecvent raportate (cel puțin 1 din 10 pacienți):

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit, oboseală, friguri/frison, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, inclusiv scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate (cel puțin 1 din 100 pacienți, dar mai puțin decât 1 din 10 pacienți):

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (bășici datorate febrei), perversitatea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enuresis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită ("ochi roz"), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, degete de la mâini și picioare foarte sensibile la frig, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse rar raportate (cel puțin 1 din 10.000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți):
pneumonie

Reacții adverse foarte rar raportate (mai puțin de 1 din 10.000 pacienți):
scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia celulelor roșii, stare în care producția de celule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie.

Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflări ganglionare). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente cerebrovasculare (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută tulburări periodontale (care afectează gingiile) și dentare, alterarea statusului mental, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, inclusiv urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp)

În plus, după utilizarea Viraferon a fost raportat sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechiilor, creierului și măduvei spinării).

La unii pacienți pot să apară și alte reacții adverse nementionate anterior. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRAFERON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Fiecare pen este destinat utilizării în cursul unei perioade de maxim patru săptămâni și trebuie ulterior să fie aruncat. În această perioadă de patru săptămâni, este permisă păstrarea la o temperatură de 25°C timp de maxim 48 ore (două zile), reprezentând durata întârzierilor accidentale la repunerea pen-ului la frigider.

În funcție de doza stabilită pentru dumneavoastră, în cutie există ace și tamponi suplimentare. Vă rugăm să le aruncați în mod corespunzător și în condiții de siguranță.

Nu utilizați Viraferon după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Nu utilizați Viraferon dacă observați modificări ale aspectului Viraferon.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Viraferon

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant, 60 milioane UI/pen
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Viraferon și conținutul ambalajului

Viraferon se prezintă sub formă de soluție injectabilă
Soluția limpede și incoloră este conținută în cartuș din sticlă.
Pen-ul este astfel conceput pentru a elibera conținutul său de 60 milioane UI în doze pornind de la 5 la 20 milioane UI. Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Viraferon este disponibil în 3 mărimi diferite de ambalaj:

Viraferon, 60 milioane UI/pen, soluție injectabilă:

- Cutie cu 1 pen, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 2 pen-uri, 24 ace pentru injecție și 24 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 8 pen-uri, 96 ace pentru injecție și 96 tampoane dezinfectante

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλimos

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa

Τηλ: + 30-210 98 97 300

Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR VIRAFERON

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care vă puteți injecta singur Viraferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur Viraferon. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că v-ați însușit procedeul în mod corespunzător.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- pen-ul multidoză Viraferon;
- un ac pentru injecție subcutanată (disponibil în ambalaj);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție. Utilizați acele pentru injecție disponibile în ambalaj numai pentru administrarea Viraferon. Utilizați un ac nou pentru injecție la fiecare doză administrată. Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei în momentul administrării injecției.

Diagramele A și B vă prezintă diferitele părți componente ale pen-ului și acului pentru injecție. Cele mai importante componente sunt după cum urmează:

- Scala butonului de apăsare vă indică doza care trebuie fixată.
- Marcajul de cod de culoare roz și butonul de apăsare se află la baza pen-ului, când acesta este ținut cu capacul în sus.
- Pen-ul poate fi închis complet de capac numai când triunghiul de la nivelul scalei capacului este aliniat cu indicatorul de doză de pe cilindrul pen-ului.

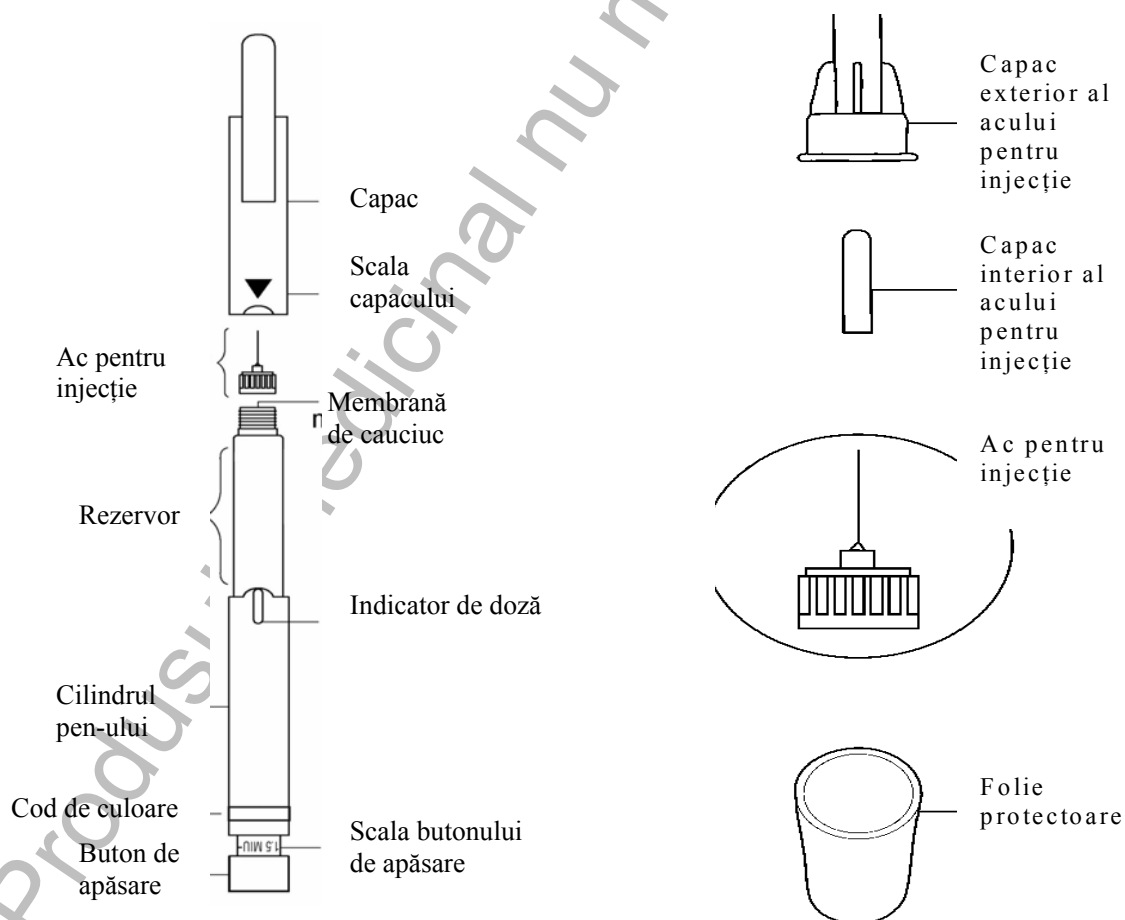


Diagrama A

Măsurarea dozei de Viraferon

Scoateți pen-ul din frigider cu aproximativ o jumătate de oră înainte de a administra doza, astfel încât soluția din pen să aibă temperatura camerei în momentul injectării.

Când sunteți gata să vă administrați injectia, pregătiți pen-ul după cum urmează:

Verificați dacă Viraferon, soluție injectabilă, are aspect limpede și incolor înainte de utilizare. Dacă ea nu are aspect limpede uniform sau dacă conține particule, nu o utilizați.

Scoateți capacul pen-ului și dezinfecțați membrana de cauciuc (vezi Diagrama C) cu un tampon dezinfectant.

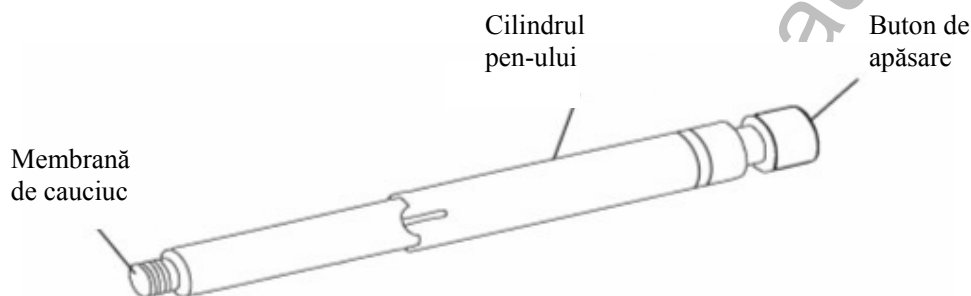


Diagrama C

Îndepărtați folia protectoare de pe acul pentru injecție. După îndepărtarea foliei protectoare, veți observa porțiunea de la baza acului pentru injecție (vezi Diagrama D).

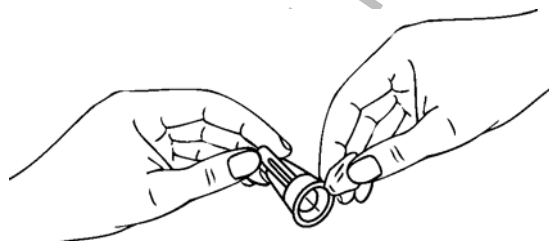


Diagrama D

Împingeți ușor acul pentru injecție în pen, după cum se arată în Diagrama E. (Observați că porțiunea de la baza acului va străpunge membrana de cauciuc pe care ați dezinfectat-o în prealabil). Acum trebuie să înșurubați bine acul pentru injecție în pen, răsucindu-l în sensul acelor de ceasornic (vezi Diagrama F).

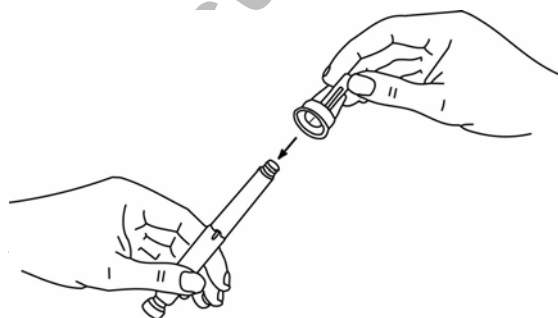


Diagrama E

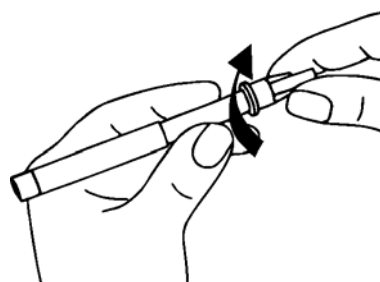


Diagrama F

Mai întâi trebuie să scoateți capacul exterior al acului pentru injecție (Diagrama G). Scoateți apoi cu grijă capacul interior al acului pentru injecție, ținând cont de faptul că în acest moment acul pentru injecție este expus (Diagrama H). Păstrați capacul exterior al acului pentru injecție pentru utilizare viitoare.

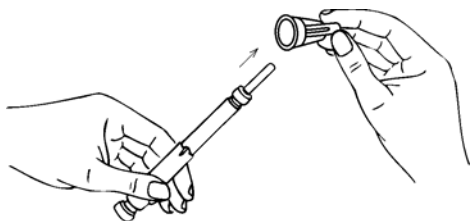


Diagrama G

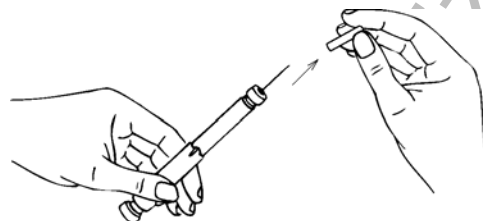


Diagrama H

În acest moment, pen-ul este gata de utilizare. Deoarece în timpul păstrării se poate acumula o mică cantitate de aer în acul pentru injecție și în rezervor, următorul pas constă în îndepărtarea bulelor de aer. Acest procedeu se numește Scoaterea Aerului.

Țineți pen-ul multidoză Viraferon, soluție injectabilă, cu acul pentru injecție îndreptat în sus.

Loviți ușor cu degetul rezervorul pen-ului, astfel încât toate bulele de aer să se ridice în partea superioară a rezervorului, sub acul pentru injecție (Diagrama I).



Diagrama I

Țineți pen-ul de cilindru și răsuciți rezervorul în direcția indicată de săgeata din Diagrama J (direcția acelor de ceasornic) până în momentul în care se aude un clic.

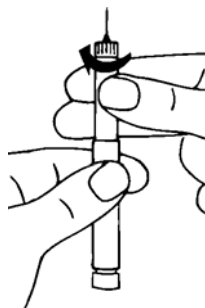


Diagrama J

Ținând pen-ul cu vârful în sus, apăsați bine butonul și observați dacă apare o picătură de Viraferon, soluție injectabilă, în vârful acului pentru injecție (Observați picătura din vârful acului pentru injecție din diagrama K de mai jos).



Diagrama K

Dacă nu apare nici o picătură utilizați un alt pen și returnați pen-ul defect furnizorului.

Notă: în pen poate să rămână o anumită cantitate de aer, dar acest aspect nu este important atâta vreme cât ați îndepărtat aerul din acul pentru injecție și doza este fixată în mod corect.

Repuneți capacul pen-ului multidoză Viraferon, soluție injectabilă, cu triunghiul în direcție opusă indicatorului de doză, după cum se observă în Diagrama L.

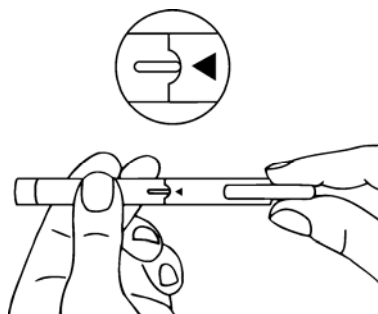


Diagrama L

În acest moment, pen-ul este pregătit pentru fixarea dozei. În continuare țineți pen-ul de partea de mijloc a cilindrului. Aceasta va permite ca butonul de apăsare să se miște liber, asigurându-se astfel fixarea corectă a dozei.

Pentru fixarea dozei necesare, țineți cu o mână pen-ul de cilindru, în poziție orizontală. Cu cealaltă mână, răsuciți capacul în sensul acelor de ceasornic, după cum indică săgeata din Diagrama M. Veți putea observa că butonul de apăsare se ridică, indicând doza fixată. Pentru fixarea dozei corecte, răsuciți capacul de mai multe ori, după cum urmează:

Număr de “rotiri” și “clic-uri” Dozele corespunzătoare (milioane UI)
pentru Viraferon, soluție injectabilă, pen
multidoză 60 milioane UI/pen

1 rotire completă (5 clic-uri)	5
6 clic-uri	6
7 clic-uri	7
8 clic-uri	8
9 clic-uri	9
2 rotiri complete (10 clic-uri)	10
11 clic-uri	11
12 clic-uri	12
13 clic-uri	13
14 clic-uri	14
3 rotiri complete (15 clic-uri)	15
16 clic-uri	16
17 clic-uri	17
18 clic-uri	18
19 clic-uri	19
4 rotiri complete (20 clic-uri)*	20

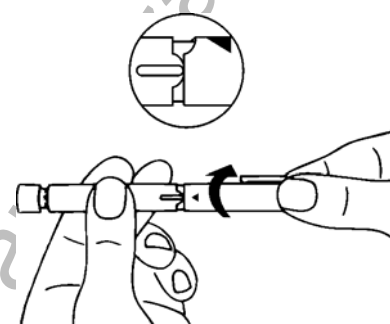


Diagrama M

*4 rotiri complete corespund dozei maxime care trebuie administrată la o singură administrare. Pen-ul este conceput să elibereze conținutul său de 60 milioane UI în doze pornind de la 5 la 20 milioane UI. Pen-ul va elibera maxim 12 doze a 5 milioane UI pe o perioadă care să nu depășească 4 săptămâni.

Scala butonului de apăsare va indica doza fixată (vezi Diagrama N de mai jos). Pentru doze corespunzătoare unei rotiri complete, scala trebuie să se alinieze cu marcajul corect al dozei. Pentru doze care corespund unor clic-uri intermediare între rotirile complete, scala trebuie să se alinieze între 2 marcaje ale unor rotiri complete corespunzătoare. În acest moment, verificați dacă ați fixat doza corectă.

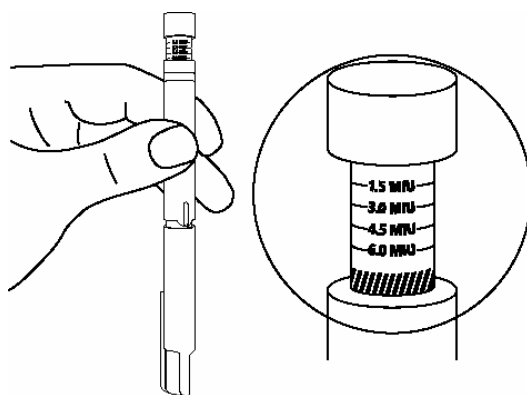


Diagrama N

După fiecare rotire completă, verificați dacă triunghiul se află în direcție opusă indicatorului de doză (vezi Diagrama O). Dacă ați fixat o doză incorectă, rotiți invers capacul (în direcție opusă acelor de ceasornic) până în momentul în care butonul de apăsare se află din nou în poziția inițială și începeți iarăși procedeul. După ce doza corectă a fost fixată, sunteți gata de administrarea injecției.

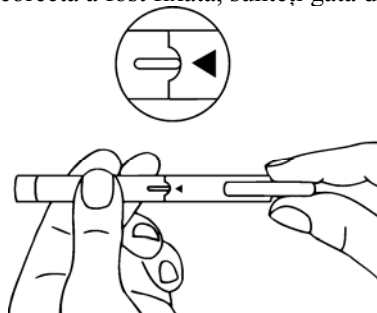


Diagrama O

Injecția soluției

Alegeți sediul injecției. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată sediul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Cu o mână, realizați un pli cutanat. Luați pen-ul cu cealaltă mână și țineți-l în poziție pentru scris. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45°.

Apăsăți apoi butonul de apăsare la maxim (vezi Diagrama P).

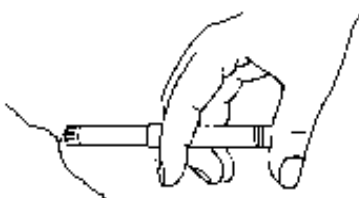


Diagrama P

Ținând butonul apăsat, lăsați acul pentru injecție în această poziție timp de câteva secunde, pentru ca Viraferon, soluție injectabilă, să se distribuie sub piele, apoi scoateți acul.

Reașezați cu grijă capacul exterior al acului pentru injecție (vezi Diagrama Q).

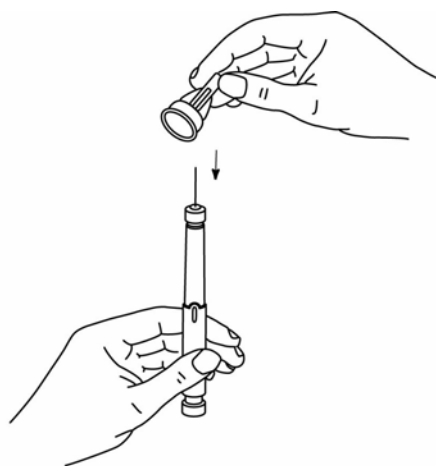


Diagrama Q

Deșurubați acul pentru injecție printr-o mișcare de rotire în direcție opusă acelor de ceasornic, după cum se arată în Diagrama R. Scoateți apoi cu grijă din pen acul pentru injecție acoperit cu capacul și aruncați-l (vezi Diagrama S).

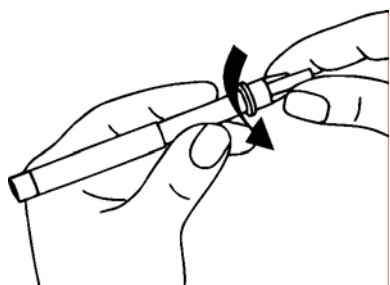


Diagrama R

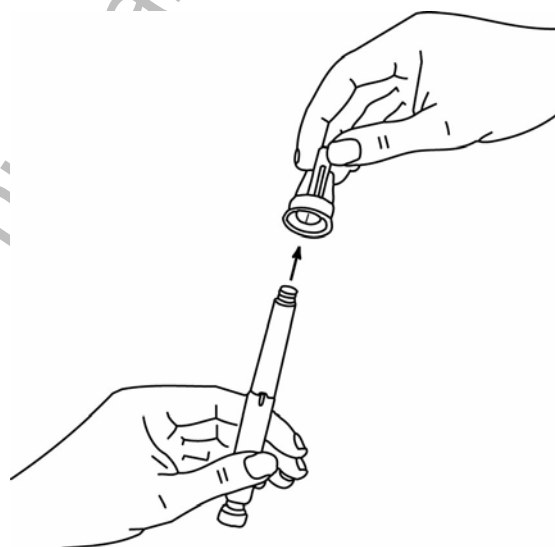


Diagrama S

Puneți la loc capacul pen-ului cu triunghiul în direcție opusă indicatorului de doză, după cum se observă în Diagrama T. Puneți pen-ul înapoi la frigider.

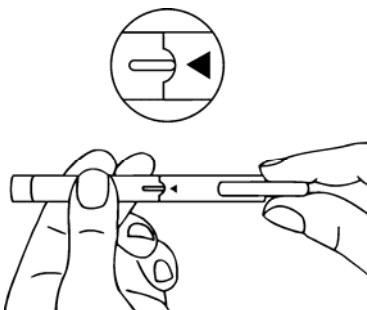


Diagrama T

Produsul medicinal nu mai este autorizat